This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

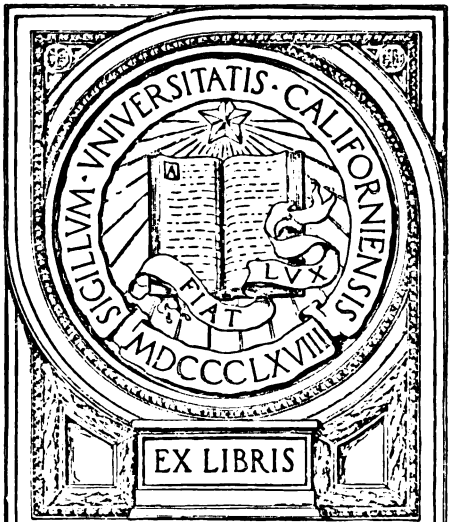
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

UNIVERSITY OF CALIFORNIA
MEDICAL CENTER LIBRARY
SAN FRANCISCO



ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFE IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN BERLIN, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND Dr. O. SCHMIEDEBERG

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG
BADEN-BADEN

PROF. DER PHARMAKOLOGIE
STRASSBURG I. E.

NEUNUNDFÜNFZIGSTER BAND.

MIT 3 ABBILDUNGEN UND 27 CURVEN IM TEXT.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1908.

Inhalt des neunundfünfzigsten Bandes.

Erstes Heft

(ausgegeben am 19. Juni 1908).

Seite

I. Aus der Kgl. dermato-urologischen Universitätsklinik in Tokyo (Direktor: Prof. Dr. K. Dohi).
Über die Viskosität, Gefrierpunktserniedrigung, Acidität und elektrische Leitfähigkeit des normalen Harns und des Phloridzindiabetesharns von Japanern. Von Dr. T. Tanaka aus Tokyo, Japan 1

II. Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.
Zur Kenntnis der chemischen Vorgänge bei der Phosphorvergiftung. Von O. Porges und E. Přibram 20

III. Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.
Über den Einfluß des Calciums auf die Diurese. Von O. Porges und E. Přibram. 30

IV. Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.
Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie des autonomen Nervensystems:
1. Mitteilung über die Wirknng der Nitrite und des Atropins. Von A. Fröhlich und O. Loewi. (Mit 5 Kurven.) . . . 34

V. Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.
Über Phlorhizindiurese und über die Beeinflussung dér Phlorhizinzuckerausscheidung durch Diuretica. Von O. Loewi und E. Neubauer. (Mit 9 Kurven.) 57

VI. Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.
Über vasoconstrictorische Fasern in der chorda tympani. Von A. Fröhlich und O. Loewi 64

VII. Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.
Über eine spezifische Nierenwirkung der Digitaliskörper. Von D. Jonescu (Bukarest) und O. Loewi (Wien). (Mit 4 Kurven.) 71

2798

Seite

VIII. Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.
Über eine neue Funktion des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes melitus. Von O. Loewi 83

Zweites und drittes Heft

(ausgegeben am 24. August 1908).

IX. Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg (Direktor: Geheimer Rat Prof. Dr. Krehl.
Beiträge zur Kenntnis der paroxysmalen Hämoglobinurie. Von Dr. D. Grafe und Dr. Leo Müller, Assistenten der Klinik 97

X. Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Greifswald (Direktor: Prof. Dr. O. Minkowski).
Über die Beziehungen der Umgebungstemperatur zur Zuckerausscheidung beim Pankreasdiabetes. Von Privatdozent Dr. Ed. Allard, Oberarzt der Klinik 111

XI. Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.
Zur Pharmakologie der Chinatoxine. Von Dr. med. Herm. Hildebrandt, Privatdozent an der Universität Halle 127

XII. Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.
Zur Pharmakologie des Phenantrens und seiner Hydroderivate. Von Dr. med. Herm. Hildebrandt, Privatdozent an der Universität Halle 140

XIII. Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie der Jagiellonischen Universität in Krakau.
Zur Frage der Ausscheidung von Bakterien durch die normale Niere. Von K. von Klecki und A. Wrzosek 145

XIV. Aus den pharmakologischen Instituten zu Wien und Freiburg i. B.
Curaresstudien. II. Die Wirkung des Methylgrüns. Von Herrmann Führer 161

XV. Aus der physiologischen Abteilung der Zoologischen Station zu Neapel.
Die quantitative Bestimmung des synthetischen Muskarins auf physiologischem Wege. Von Herrmann Führer. (Mit 3 Kurven) 179

XVI. Aus dem pharmakologischen Institut zu Zürich.
Über das Verhalten der Bromsalze im menschlichen und tierischen Organismus. Von H. v. Wyss, Assistent der medizin. Klinik. II. Mitteilung 186

Seite

XVII. Beiträge zur Theorie der Harnabsonderung. Von Prof. Dr. W. Lindemann, Kiew 196

XVIII. Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.
Über den Einfluß der chronischen Digitalisbehandlung auf das normale und pathologische Herz. Von M. Cloeta. (Mit 1 Abbildung und 4 Kurven) 209

XIX. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.
Experimentelle Untersuchungen über die Gewöhnung an Morphin. Nach einer von der medizin. Fakultät zu Heidelberg 1907 preisgekrönten Arbeit. Von cand. med. W. Rübsamen . . . 227

XX. Aus dem pharmakologischen Institut der K. Tierärztlichen Hochschule zu München.
Über Sapotoxin und Sapogenin von Agrostemma Githago. Von J. Brandl. II. Mitteilung.
Chemischer Teil. (Gemeinsam mit Herrn Dr. E. Mayr . . . 245

Viertes und fünftes Heft.

(ausgegeben am 22. Oktober 1908).

XXI. Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg.
Über den Abbau aromatischer Substanzen im menschlichen Organismus. Nach Versuchen am Normalen und Alkaptonuriker. Von L. Blum 273

XXII. Aus dem pharmokologischen Institut der K. Tierärztlichen Hochschule zu München.
Über Sapotoxin von Agrostemma Githago. Von J. Brandl. III. Mitteilung 299
Histologischer Teil. Über die Wirkung des Sapotoxins von Agrostemma Githago auf Blut und tierische Gewebe. Von Dr. L. Neumayer Privatdozent an der Universität 311

XXIII. Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg (Dir. Geh. Med. Rat Prof. Moritz.
Über den Abbau von Fettsäuren beim Diabetes melitus. III. Mitteilung. Von Dr. Julius Baer und Dr. Leon Blum . . . 321

XXIV. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.
Über die Zusammensetzung des Protamins aus Lachssperma. Von Louis Nelson aus Boston V.-St.A., Assistent am Institut . 331

Seite

XXV. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.
Über das Thymamin: ein Protamin aus der Thymusdrüse. Von Dr. Louis Nelson aus Boston (Amerika) Assistent des Instituts 336

XXVI. Aus der medizinischen Klinik der Universität zu Greifswald (Direktor: Geh. Med.-Rat Professor Dr. O. Minkowski).
Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Zuckerausscheidung beim Pankreasdiabetes. Von Y. Seo aus Tokio 341

XXVII. Aus der medizinischen Klinik in Heidelberg (Geheimrat Prof. Dr. Krehl).
Untersuchungen über die Blutmenge bei Anämien. Von Dr. P. Morawitz und Dr. R. Siebeck. 364

XXVIII. Aus der medizinischen Universitäts-Poliklinik Leipzig (Geheimrat Prof. Dr. F. A. Hoffmann).
Über die Beeinflussung der Pleuraresorption durch lokale Wärmeeinwirkung. Von Prizatdoz. Dr A. Bittorf, Assistent der med. Klinik Breslau, und Dr. L. Steiner, Assistent der med. Poliklinik Leipzig 379

XXIX. Aus der medizinischen Klinik der Universität Greifswald (Direkter: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Minkowski).
Experimenteller Beitrag zur Pathogenese der Ochronose. Von Dr. Oscar Gross, Assistenzarzt und Dr. Eduard Allard, Privatdozent und Oberarzt 384

XXX. Aus der medizinischen Klinik der Universität Greifswald (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Minkowski).
Die Acidose beim Pankreasdiabetes. Von Privatdozent Dr. Ed. Allard, Oberarzt der Klinik 388

Sechstes Heft

(ausgegeben am 25. November 1908.)

XXXI. Aus dem Laboratorium der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Altona (Prof. Dr. Umber).
Weitere Ergebnisse über die Entstehung von Glycocoll aus Harnsäure. Von Dr. L. Hirschstein, Hamburg 401

XXXII. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.
Über die Rolle des Pankreas bei der Resorption der Nahrungsstoffe aus dem Darme. Stoffwechselversuche bei offener und geschlossener Pankreasrestfistel. Von Dr. Rudolf Fleckseder, Assistenten der II. med. Universitätsklinik in Wien . 407

Seite

XXXIII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.
206 Beobachtungen über die Zersetzlichkeit des Lecithins. Von W. Heubner 420

XXXIV. Aus der medizinischen Universitätsklinik in Jena (Direktor: Geh. Med.-Rat Professor Stintzing.
Über die Beziehungen zwischen Körperarbeit und der Masse des Herzens und seiner Teile. Von Prof. Dr. J. Grober, I. Assistent. (Mit 2 Abbildungen.) 424

XXXV. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.
Über die Nerven- und Muskelwirkung des Cyannatriums beim Kaltblüter. Von Dr. S. Dontas aus Athen 430

XXXVI. Aus der Abteilung für experimentelle Medizin (Professor W. K. Lindemann) des Kiewer bakteriologischen Instituts.
Lymphtreibende Wirkung des Alkohols und mechanische Leukocytose. Von S. Timofeew 444

XXXVII. Wandert Adrenalin im Nerven? Von S. J. Meltzer, New-York. (From de Department of Physiology and Pharmacology of the Rockefeller Institute for Medical Reasearch.) 458

XXXVIII. Aus der medizinischen Universität zu Kiel. Direktor: Professor Quincke.
Versuche über Glykokollabbau bei Leberschädigungen. Von Dr. H. Jastrowitz, Assistent der Klinik 463

I.

(Aus der Kgl. dermato-urologischen Universitätsklinik in Tokyo.)
(Direktor: Professor Dr. K. Dohi.)

Über die Viskosität, Gefrierpunktserniedrigung, Acidität und elektrische Leitfähigkeit des normalen Harns und des Phloridzindiabetesharns von Japanern.

Von

Dr. T. Tanaka aus Tokyo, Japan.

Neuerdings untersucht man die physikalisch-chemische Beschaffenheit des pflanzlichen und tierischen Sekrets oder Gewebesaftes, um festzustellen, ob diese physiologisch oder pathologisch ist. Besonders mit dem Harn und mit der Milch ist man bereits soweit gekommen, daß man bei Anwendung dieser Methode genau diagnostizieren kann, ob Drüsenentzündung oder Funktionserschwächung vorliegt.

Um was handelt es sich denn bei der sogenannten physikalisch-chemischen Untersuchungsmethode? Hierhin gehören wohl zahlreiche Methoden. Die hauptsächlichsten sind die Untersuchungen der Gefrierpunktserniedrigung, der elektrischen Leitfähigkeit, der Spannung der Oberfläche, der Refraktion und Viskosität der Sekretionsflüssigkeit oder des Gewebesaftes. Ich untersuchte bisher von zahlreichen Nierenkranken den Harn, den ich mittelst des Ureterkatheterismus genommen und prüfte seine physikalisch-chemische Eigenschaft, die Gefrierpunktserniedrigung, die elektrische Leitfähigkeit, die Viskosität und sein spezifisches Gewicht etc. Außerdem bestimmte ich den Säuregrad des Harns und die Zuckerproduktion beim Phloridzindiabetes, führte die mikroskopische Untersuchung aus und konnte auf diese Weise die Gesundheit resp. den Erkrankungsgrad der Niere bestimmen. Als Beispiel will ich hier den Fall eines Patienten Namens T. Sato anführen, um den Gang meiner Untersuchung zu zeigen. Als ich den Harn, der aus einer tuberkulösen Niere sezerniert wurde, physikalisch-chemisch untersuchte, war das Resultat wie folgt:

Tabelle I.

Name T. S., Datum 10. X. 1906	Diag. Nephrophthisis dextra.	
Ureterkatheterisierter Harn	links	rechts
Spezifisches Gewicht	1016	1002
Zuckergehalt bei Phloridzindiabetes	1,22 Proz.	0,23 Proz.
Gefrierpunktserniedrigung	— 1,89° C	— 0,18° C
Elektrische Leitfähigkeit (bei 25° C)	0,01925	0,00481
Viskositätskoeffizient (bei 15° C)	1392 C. G. S.	1233 C. G. S.
Acidität (mit Vergleichen der Salzsäure)	1,16 mg/c. c.	0,29 mg/c.c.

Wie die Tabelle zeigt, sind das spezifische Gewicht, der Phloridzindiabetes-Zuckergehalt, sowohl wie die Gefrierpunktserniedrigung, elektrische Leitfähigkeit, Viskosität, auch der Säuregrad des aus der tuberkulösen Niere sezernierten Harns kleiner als die des aus der gesunden Niere sezernierten. Daß die Gefrierpunktserniedrigung klein ist, zeigt, daß die im Harn gelösten Stoffe, namentlich Salze, Säure, Alkali etc. gering sind, d. h. es handelt sich um Degeneration der Nierenfunktion und somit um Herabsetzung des Vermögens, die enthaltenen Stoffe zu sezernieren. Die Abweichung der elektrischen Leitfähigkeit erweist die Vermehrung oder Verminderung der Jonen im Harn, d. h. die Beschaffenheit des Harns. Die Viskosität zeigt diejenige Eigenschaft des Harns an, die weder durch die Gefrierpunktserniedrigung noch die elektrische Leitfähigkeit erklärt werden kann, d. h. die relative Menge der vorhandenen gallertartigen Substanzen und kolloidgenerierten Massen und den Grad des Zerfalls des Zellgewebes. Man muß aber zunächst die Gefrierpunktserniedrigung, die elektrische Leitfähigkeit und die Viskosität des physiologisch sezernierten, d. h. normalen Harns kennen, sonst kann man über den Zustand des pathologischen Harns keine richtige Vorstellung bekommen.

Es gibt schon viele Angaben über den Harn von Europäern, während Angaben über den Harn von Japanern ganz vermißt werden. Es ist aber mit Recht anzunehmen, daß der Harn von Japanern bei der verschiedenen Lebensweise sich in mancher Beziehung von dem der Europäer unterscheiden wird. Über die Bestandteile des Harns haben wir den Bericht von S. Mita und K. Suto. Sie behaupten, daß der Harn von Japanern weniger Harnstoff und mehr Kochsalz enthält als der Harn von Europäern, wie die folgende Tabelle zeigt:

Tabelle II.

	Europäer	Japaner
Gesamte feste Substanzen im Harn	4,0 Proz.	4,0 Proz.
Harnstoff	2,0 „	1,7 „
Kochsalz	1,0 „	1,3 „
Andere feste Substanzen	1,0 „	1,0 „

Daß die Konzentration der Harnstoff- und Kochsalzlösung die Verschiedenheit der Gefrierpunktserniedrigung, der elektrischen Leitfähigkeit, Viskosität, Spannung der Oberfläche (Donnan) (2) und des Refraktionskoeffizienten (Bogdan) (1) etc. verursacht, ist in der physikalisch-chemischen Tabelle von Landolt & Börnstein (3) klar dargestellt.

Zunächst will ich die physikalisch-chemische Eigenschaft des normalen Harns von Japanern beschreiben und dann das Resultat der Untersuchung des pathologischen Harns mitteilen.

I. Der normale Harn und der Phloridzindiabetesharn und ihre spezifischen Gewichte.

Der normale, physiologische Harn zeigt eine geringe Verschiedenheit in seinen Bestandteilen während der verschiedenen Tageszeiten, besonders vor und nach dem Essen und Trinken, auch in bezug auf die Art der genossenen Speisen und Getränke. Daher wählte ich solchen Harn für meine Untersuchung, der 2—3 Stunden nach dem Frühstück, etwa zwischen 9 und 11 Uhr vormittags entleert wurde. Meine Untersuchung erstreckte sich auf den Harn von 19 japanischen Männern und 14 japanischen Kindern.

Das spezifische Gewicht des normalen Harns vom Manne ergab 1,006 bis 1,018, durchschnittlich 1,013.

Mein eigener Harn betrug 823.0 ccm während 24 Stunden und als spezifisches Gewicht ergab sich 1,018 bis 1,026, durchschnittlich 1.020. Diese letzte Zahl ist fast gleich der Zahl vom spezifischen Gewichte des Harns der Europäer; die Menge meines Harns ist etwas geringer, da ich an dem Versuchstage keine Flüssigkeiten genossen hatte.

Um den Phloridzindiabetesharn mit dem normalen Harn zu vergleichen, injizierte ich einem Manne 1 ccm einer 1 proz. Phloridzinlösung (Casper & Richter) (4) in das subcutane Gewebe des Oberarms bald nach dem Harnlassen. Nach 25—35 Minuten ließ ich urinieren und untersuchte den Harn vor und nach der Phloridzininjektion. Der letztere Harn hatte eine maximale Zuckerausscheidung.

Tabelle III.

Datum der Phloridzin-injektion	Name	Alter	Gesunde Niere	Zeitdauer nach Injektion	1′-5′	5′-15′	15′-25′	25′-35′	35′-45′	45′-55′	55′-65′	65′-75′
10 Uhr vm. 7. VI. 1906	Ikeda	37	rechte	Zuckergehalt %	0	0,95	1,42	1,67	1,31	1,09	0,94	0,72
11 Uhr vm. 11. IX. 1906	Kikuchi	39	rechte	Zuckergehalt %	0	0,295	1,35	1,667	1,2	0,83	1,075	—

Ich fand, daß die gesunde Niere den Zucker schneller als die erkrankte Niere sezerniert und daß die Zeitdauer des maximalen Sezernierens auch bei jener länger als bei dieser ist.

Für die quantitative Analyse des Zuckerharns benutzte ich den von Kumagawa und Suto (5) modifizierten Pavyschen Apparat. Das Resultat war folgendes: Maximum 2,71 Proz., Minimum 1,11 Proz., Durchschnitt 1,62 Proz. (wie Tab. IV A).

Daraus ersieht man, daß die gesunde Niere der Japaner in 25—35 Minuten nach Phloridzininjektion durchschnittlich 1,62 Proz. traubenzuckerhaltigen Harn ausscheiden kann.

Tabelle IV.

Nr.	Datum	Name	Alter	Harn	spez. Gew.	Zuckergehalt %	Viskosität $\eta \times 10^5$ cm, g, sec. (bei 18° C)	Gefrierpunkt °C	Acidität mg/c c.
				Normalharn	1,015	—	1402	—1,47	1,62
I.	2. II.	Sumiji	34	Phloridzinglycosurie	1,016	1,43	1455	—1,60	1,09
				Diff.	—	—	43	—	0,53
				Norm.	1,016	—	1379	—1,90	0,95
II.	5. II.	Tsuyuki	24	Phloridz.	1,018	1,11	1457	—1,58	0,80
				Diff.	—	—	78	—	0,15
				Norm.	1,007	—	1364	—0,79	0,80
III.	=	Jijuka	23	Phloridz.	1,016	1,90	1454	—1,11	0,66
				Diff.	—	—	90	—	0,14
				Norm.	1,013	—	1348	—1,19	1,09
IV.	=	Usuki	23	Phloridz.	1,013	1,59	1402	—1,53	0,73
				Diff.	—	—	54	—	0,36
				Norm.	1,007	—	1378	—1,25	0,58
V.	=	Yamauchi	22	Phloridz.	1,013	1,20	1375	—1,18	0,51
				Diff.	—	—	—3	—	0,07
				Norm.	1,013	—	1325	—1,39	0,58
VI.	=	Katoh	23	Phloridz.	1,013	1,22	1456	—1,13	0,44
				Diff.	—	—	131	—	0,14
				Norm.	1,012	—	1348	—1,54	0,58
VII.	=	Ishibashi	23	Phloridz.	1,016	1,50	1462	—1,37	0,44
				Diff.	—	—	114	—	0,14
				Norm.	1,012	—	1351	—1,45	0,58
VIII.	18. II.	Fukubara	20	Phloridz.	1,018	1,77	1400	—1,54	0,51
				Diff.	—	—	49	—	0,07
				Norm.	1,019	—	1355	—2,15	0,95
IX.	=	Aihara	25	Phloridz.	1,020	1,66	1466	—1,61	0,62
				Diff.	—	—	111	—	0,33
				Norm.	1,012	—	1215	—1,16	1,46
X.	20. II.	Inada	29	Phloridz.	1,0145	1,56	1444	—1,11	0,87
				Diff.	—	—	229	—	0,59
				Norm.	1,015	—	1376	—1,36	1,46
XI.	11. IV.	Matsuda	22	Phloridz.	1,021	2,71	1456	—1,90	1,53
				Diff.	—	—	80	—	—0,07

Nr.	Datum	Name	Alter	Harn	spez. Gew.	Zuckergehalt %	Viskosität $\eta \times 10^5$ cm, g, sec. (bei 15° C)	Gefrierpunkt °C	Acidität mg/c.c.
XII.	11. IV.	Isogai	23	Norm.	1,015	—	1349	—1,37	0,62
				Phloridz.	1,016	1,78	1392	—1,15	0,58
				Diff.	—	—	43	—	0,04
XIII.	"	Okutsu	23	Norm.	1,013	—	1369	—1,39	0,73
				Phloridz	1,015	1,26	1410	—1,19	0,73
				Diff.	—	—	41	—	0,00
XIV.	"	Kobayashi	32	Norm.	1,006	—	1372	—1,04	0,95
				Phloridz.	1,010	1,22	1417	—0,85	0,87
				Diff.	—	—	45	—	0,08
XV.	"	Sujuki	21	Norm.	1,015	—	1397	—1,50	1,24
				Phloridz.	1,018	1,64	1679	—1,57	1,16
				Diff.	—	—	282	—	0,08
XVI.	"	Matsumoto	32	Norm.	1,018	—	1417	—1,82	1,46
				Phloridz.	1,0225	2,38	1464	—1,78	1,38
				Diff.	—	—	47	—	0,08
XVII.	"	Shinayama	20	Norm.	1,006	—	1460	—0,96	0,87
				Phloridz.	1,015	1,85	1418	—1,14	0,80
				Diff.	—	—	58	—	0,07
XVIII.	"	Suganuma	28	Norm.	1,015	—	1461	—1,87	1,20
				Phloridz.	1,021	2,17	1507	—1,73	0,80
				Diff.	—	—	46	—	0,40
XIX.	"	Shoji	47	Norm.	1,018	—	1337	—1,57	1,94
				Phloridz.	1,018	1,72	1558	—1,23	1,90
				Diff.	—	—	221	—	0,04
	Männer	Maximum	47	Norm.	1,018		1461	—2,15	1,95
				Phloridz.	1,0225	2,71	1679	—1,90	1,90
				Diff.	—		282	—	0,59
	"	Minimum	20	Norm.	1,006		1215	—0,79	0,46
				Phloridz.	1,010	1,11	1375	—0,85	0,44
				Diff.	—		41	—	—7
	"	Durchschnitt	26	Norm.	1,013		1367	—1,43	1,04
				Phloridz.	1,016	1,62	1444	—1,885	0,87
				Diff.	—		90	—	0,17

Das spezifische Gewicht des Phloridzindiabetesharns betrug 1,010 bis 1,022, durchschnittlich 1,016, und daraus ergibt sich, daß das spezifische Gewicht des Zuckerharns größer als das des entsprechenden normalen Harns ist (wie Tab. IV A).

Wenn man aber vom spezifischen Gewicht des Phloridzindiabetesharns das spezifische Gewicht der wässerigen Lösung seines Zuckergehalts (bei Bestimmung nach Brix und Gerlach) abzieht, so ist das Resultat durchschnittlich 0,003 kleiner als das spezifische Gewicht des normalen Harns einer und derselben Person (wie Tab. V).

Pavy (6) sagt, daß ein spezifischer Reiz auf die Nierenzellen die Phloridzinglykosurie, den Zuckerharn, produziere. Loewi (7)

Tabelle VI. B.
Der normale Kinderharn.

Nr.	Datum	Name	Alter J. M.	spez. Gew.	Viskosität cm, g, sec. (bei 18° C)	Gefrierpunkt °C	Acidität mg/c.c.
I.	18. I.	Tsukui	0,9	1,0015	—	– 0,35	—
II.	2. II.	Tanaka	0,10	1,0070	1388	—0,51	0,78
III.	5 II.	Kondoh	0,6	1,0010	1306	—0,14	—
IV.	"	Kawamura	5,4	1,0020	1233	—0,20	—
V.	20. II.	Firano	0,7	—	—	—1,38	—
VI.	"	Fuseda	4,6	1,0150	—	—1,92	—
VII.	"	Naito	3,5	1,0120	1342	—1,21	1,46
VIII.	"	Kaneko	1,0	1,0025	1300	—0,21	0,36
IX.	23. II.	Sugiyama	2,8	1,0100	1118	—1,35	0,95
X.	"	Ebihara	0,5	1,0025	1235	—0,21	0,36
XI.	"	Saito	9,7	1,0120	1347	—1,23	0,51
XII.	25. II.	Kiuchi	0,5	1,0005	1326	—0.18	0,44
XIII.	"	Inoue	5,8	1,0150	1372	—1,58	1,24
XIV.	27. II.	Matsui	0,6	1,0010	1376	—0,14	1,16
		Maximum	9,7	1,0150	1388	—1,92	1,46
		Minimum	0,5	1,0005	1118	—0,14	0,36
		Mittel	—	1,0060	1304	—0,76	0,81

Tabelle V.

Nr.	Sp, das sp. Gew. der Phloridzinglycosurie	das Zuckergehalt i. d. "Proz.	Sz, das sp. Gew. d. mit d. phloridzingl. gleichproz. Zuckerlösg.	Sp—Sz	Sn, das spez. Gew. d. Normalharns	Sn—(Sp—Sz)
I.	1,016	1,43	0,005	1,011	1,015	1,004
II.	18	1,11	4	14	16	2
III.	16	1,90	7	9	7	—2
IV.	13	1,59	6	7	13	6
V.	13	1,20	5	8	7	—1
VI.	13	1,22	5	8	13	5
VII.	16	1,50	6	10	12	2
VIII.	18	1,77	7	11	12	1
IX.	20	1,66	6	14	19	5
X.	14,5	1,56	5,9	9	12	3
XI.	21	2,71	10	11	15	4
XII.	16	1,78	7	11	15	4
XIII.	15	1,26	5	10	13	3
XIV.	10	1,22	5	5	6	1
XV.	18	1.64	6	12	15	3
XVI.	22,5	2,34	9,2	13	18	5
XVII.	15	1,85	7	8	6	—2
XVIII.	21	2,17	8	13	15	2
XIX.	18	1,72	7	11	18	7
Mittel						+0,003

stellte fest, daß bei der durch gesteigerte Harnwasserausscheidung zustande kommenden Diurese zugleich auch die im Blute gelösten Stoffe, z. B. die Chloride, zu gesteigerter Ausscheidung kommen, daraus bestimmte er die Chlorausscheidung während der Phloridzinglykosurie. Sie blieb dabei ungeändert, während die Harnmenge erheblich gesteigert war, und er schließt daraus, daß das Phloridzin die Filtration in den Nieren nicht steigere, nimmt vielmehr an, daß der in den Nierenepithelien frei gemachte und in die Nierenkanälchen ausgeschiedene Zucker infolge seines Wasseranziehungsvermögens das in die Nierenkanälchen eingetretene Wasser festhält und an der Resorption hindert.

Bei meiner Untersuchung ergibt sich, daß der Wert des spezifischen Gewichts, wenn vom spezifischen Gewichte der Phloridzinglykosurie das spezifische Gewicht der wässerigen Lösung seines Zuckergehaltes abgezogen wurde, im Vergleich zu dem des normalen Harns, durchschnittlich 0,003 kleiner ist.

Daraus ersieht man, daß durch die Phloridzineinwirkung auf die Nierenepithelien die Absonderung des Zuckers und die Phloridzindiurese bei Loewischer Prüfung zustande kamen, daß aber eine besondere Vermehrung der Salze dadurch nicht hervorgerufen wird.

II. Die Viskosität des normalen Harns und des Phloridzindiabetesharns.

Es ist noch nicht so lange her seit man die Untersuchung der Viskosität von pflanzlichen oder tierischen Gewebesäften, vom Blut, von Sekreten und Exkreten zu diagnostischen Zwecken in der Pathologie, Physiologie und Pharmakologie anwendet; aber schon Valenti (8) fand einen Zusammenhang zwischen Zellenzerfall und der Viskosität pflanzlicher und tierischer Gewebesäfte. Tamman (9) brachte in ein Blutgefäß eine Lösung von Gummi arabicum und erhöhte so die Viskosität im Blute; im Anschluß daran fand er in den Nierenepithelien die Verminderung der Harnabsonderung. Auch beobachteten Guye und Bogdan (1), daß die Viskosität des Harns der tuberkulösen Niere im Vergleich mit der gesunden sich verminderte.

Aber die Viskosität von vielen normalen Harnen und von Phloridzinglykosurie ist bisher noch nicht untersucht; daher untersuchte ich jetzt die Viskosität dieser Harne.

Meinen Apparat konstruierte ich unter der Leitung von Prof. Dr. K. Ikeda; er hat Ähnlichkeit mit einem einfachen Apparate von Poiseuille & Hagenbach. (10).

Das spezifische Gewicht des destillierten Wassers bei 15° C. ist 0,999; dann ergibt sich nach Heydweiller scher Bestimmung der Viskosität 1140 C.G.S. Wenn man jetzt die Temperatur t', das spezifische Gewicht s' des Harns und die Zeit τ' während des Ausflusses des bestimmten Harnvolumens durch ein Kapillarrohr kennt, kann man den Viskositätskoeffizienten η' des Harns relativ bestimmen durch Vergleich mit der Viskosität des destillierten Wassers, d. i.

$$\eta' = s'\,\tau'\,\frac{\eta}{s\,\tau} = s'\,\tau'\,\frac{1140}{0{,}999 \times 90}\ \text{Cm Gr. Sek.}$$

Um zunächst den Wert meines Apparates zu bestimmen, maß ich wiederholt die Viskosität des Harns von einem Kranken mit Diabetes insipidus, in welchem Harn das spezifische Gewicht 1,004 betrug. Die Harnviskosität bei Diabetes insipidus war bei 24° C. 1213 C. G. S./10,^{5} (wie Tab. VI).

Tabelle VI.

Erfahrungszahl	Der Zeitraum beim Ausfließen des bestimmten Harnvolumens durch das Kapillarrohr	Abweichung
	Sekunden	
1	94,5	+ 1,0
2	94,7	+ 0,7
3	96,2	— 0,8
4	96,3	— 0,8
5	94,5	+ 1,0
6	94,4	+ 1,1
7	95,3	+ 0,2
8	95,5	0,0
9	96,2	— 0,7
10	97,1	— 1,6
Durchschn.	95,5	—

95. 5. ± 0,2 der wahrscheinliche Fehler des Mittels,
± 0,9 der mittlere Fehler bei einzeln. Beobachtung.

Bei der Übertragung dieser Zahl auf 18° C. ersieht man folgende Viskosität und ihre Abweichung:

1369 ± 2 der wahrscheinliche Fehler des Mittels,
± 11 der mittlere Fehler bei einzelner Beobachtung.

Bei den meisten Messungen der Harnviskosität machte ich eine einmalige Beobachtung; daher wird man im voraus bei der Untersuchung der Harnviskosität mit meinem Apparate nach oben und nach unten innerhalb 11 den mittleren Fehler finden. Über die Viskosität des normalen Harns bei 20—47jährigen Männern, meistens

jugendlicheren Alters, habe ich in 19 Fällen bei 18° C. als Resultat 1215 bis 1461 und als Durchschnitt 1367 C. G. S. (wie Tab. IV A) gefunden.

Die Harnviskosität bei Kindern im Alter von 5 Monaten bis 10 Jahren betrug 1118 bis 1388, durchschnittlich 1304. Diese Zahlen sind kleiner als die vorhergehenden. Das rührt von dem verschiedenen Einfluß der verschiedenartigen Speisen her (Tab. IV B).

Die geringe Verschiedenheit für die Viskosität des normalen Harns erklärt sich durch die verschiedenen Tages- und Jahreszeiten, durch das Alter und das Idiopaticum. Besonders nach dem Essen findet eine Vermehrung der Viskosität und ebenso des spezifischen Gewichtes statt, weil nach dem Essen die Salze und die Säuren im Harn zunehmen. Der Harn eines 32jährigen Mannes zeigte eine geringere Menge (823 g) als die gewöhnliche; aber die Viskosität war 1453 C. G. S. fast gleich dem Maximum der Normalharnviskosität von Männern durch die Vermehrung des Harnsalzgehalts. Die Harnviskosität von mir selbst war vor dem Mittagessen im Minimum 1403, und 3½ Stunde nachher im Maximum 1508, und um 10½ Uhr vormittags 1416 C. g. S.

Tabelle VII.
Der Harn von mir selbst.

Den 10. Mai 1907	Die Harnmenge g	Die Temperatur des Harns °C	Der Zeitraum beim Ausfließen des Harns durch das Kapillarrohr Sekunden	Das sp. Gew. d. Harns. S	$\eta \times 10^5$ cm. g, Sec. bei 18° C.	Δ °C	$\frac{\Delta}{S-1}$	Die Acidität des Harns mg/c.c
5 Uhr 30′ m. a.	232	16	118,5	1,018	1471	— 1,37	76	1,56
10 Uhr 20′ m. a.	187	16	114,2	1,018	1416	— 2,05	114	1,38
0 Uhr 45′ m. p. (v. d. Essen)	91	16	113,2	1,018	1493	— 2,00	111	1,29
4 Uhr 30′ m. p. (n. d. Essen)	121	21	109,0	1,026	1508	— 2,03	78	2,40
9 Uhr 40′ m. p.	192	16	118,2	1,018	1468	— 1,84	102	1,52
Maximum	232	—	—	1,026	1508	— 2,05	114	2,40
Minimum	—	—	—	1,018	1403	— 1,37	76	1,29
Durchschn.	—	—	—	1,020	1453	— 1,86	96	1,63
Summa:	823	—	—	—	—	—	—	—

Die Viskositäten des Phloridzindiabetesharns zeigen in 19 Fällen ein Maximum von 1679 und ein Minimum von 1375, Mittel 1444 C. g. S. Daraus sieht man, daß die Unterschiede der Viskosität zwischen dem normalen Harn und dem Phloridzindiabetesharn 41 bis 282, durchschnittlich also 90 betragen, und daß mit der Vermehrung des Zuckergehalts eine Zunahme der Viskosität zustande

kommt. Aber die Viskositätsvermehrung zeigt kein regelmäßiges Verhältnis zu dem Zuckergehalt. Es müssen also noch andere Substanzen außer dem Traubenzucker vorhanden sein, die Einfluß auf die Viskosität in der Phloridzinglykosurie haben.

Nach der Burkhard schen (3) relativen Viskositätsbestimmung der Traubenzuckerlösungen in den verschiedenen Verdünnungen bestimmte ich die Viskosität von Zuckerlösungen, welche mit dem Zuckergehalte der Phloridzinglykosurie einen gleichprozentigen Zuckergehalt hatten.

Die Differenz der Viskositätszahl der Phloridzinglykosurie und der entsprechenden gleichprozentigen Zuckerlösungsviskosität ergibt 1325 bis 1617 C. g. S. (wie Tab. VIII).

Tabelle VIII.

Nr.	Die Viskosität des Phloridzindiabetesharnes (Vp)	Der Zuckergehalt bei der Phloridzinglykosurie Proz.	Die Viskosität d. mit der Phloridzinglyk. gleichproz. Zuckerlösung (Vz)	Vp—Vz	Die Viskosität des Normalharns vor der Injektion (Vn)	Vn—(Vp—Vz)
I.	1455	1,43	56	1399	1402	3
II.	1457	1,11	48	1409	1379	— 30
III.	1454	1,90	68	1386	1364	— 20
IV.	1402	1,59	60	1342	1348	6
V.	1375	1,20	50	1325	1378	53
VI.	1456	1,22	51	1405	1325	— 80
VII.	1419	1,50	58	1404	1348	— 56
VIII.	1400	1,77	65	1335	1351	16
IX.	1466	1,66	62	1402	1355	— 47
X.	1444	1,56	60	1384	1215	— 169
XI.	1456	2,71	93	1363	1376	13
XII.	1392	1,78	65	1327	1349	22
XIII.	1410	1,26	52	1358	1369	11
XIV.	1417	1,22	51	1366	1372	6
XV.	1679	1,64	62	1617	1397	— 220
XVI.	1464	2,38	83	1381	1417	36
XVII.	2418	1,85	67	1351	1460	109
XVIII.	1507	2,17	76	1431	1461	30
XIX.	1558	1,72	64	1494	1337	157
Maximum	1679	—	—	1617	1461	—
Minimum	1375	—	—	1325	1215	{ — 97,9 / + 27,3
Mittel	1444	—	—	1394	1367	— 70,6

Ein Vergleich mit den letzten Zahlen der entsprechenden Normalharnviskosität zeigt, daß in 11 von 19 Fällen die von der Phloridzin-

diabetesharnviskosität abgezogene Zuckerlösungsviskosität sich gegen die entsprechende Normalharnviskosität etwas verminderte, aber in 8 Fällen sich stark vermehrte. Daraus sieht man, daß durch die Phloridzininjektion noch andere viskositätserhöhende Substanzen außer dem Zucker im Harn zeitweise auftreten. Aber die vom spezifischen Gewichte des Phloridzindiabetesharns abgezogene Zahl des spezifischen Gewichts der gleichprozentigen Zuckerwasserlösung ist kleiner als das spezifische Gewicht des entsprechenden Normalharns, was sich durch die gelösten festen Bestandteile erklären läßt, die im Harn nach der Phloridzininjektion in ihrem Prozentgehalt vermindert werden oder den Wassergehalt im Harn vermehren. Nun gibt die Kochsalznormallösung bei 25° C. eine etwas größere spezifische Viskosität (1,090 C. g. S.). Nach der Loewischen Meinung tritt die Vermehrung der Chlorideausscheidung mit dem Zucker im Harn infolge der Phloridzineinwirkung auf die Nierenepithelien auf, dann vermehrt sich auch das spezifische Gewicht; aber tatsächlich ist mein Resultat anders. Es müssen noch colloidale Substanzen außer dem Zucker und den Salzen im Harn zeitweise vorhanden sein, die auf die Viskosität einen großen Einfluß haben, auf das spezifische Gewicht aber nicht.

III. Die Gefrierpunktserniedrigung und elektrische Leitfähigkeit des normalen Harns und des Phloridzindiabetesharns.

Die Gefrierpunktserniedrigung einer Flüssigkeit erklärt sich aus der Zahl der Molekülе und Jonen der in der Flüssigkeit gelösten Substanzen. Der Harn, welcher eine große Gefrierpunktserniedrigung hat, ist konzentrierter an diesen Bestandteilen als der, welcher eine kleinere Gefrierpunktserniedrigung aufweist. Wenn die Nierenepithelien erkranken und den Harn mit seinen normalen Bestandteilen nicht sezernieren können, verdünnt sich der Harn, d. h. es werden die aufgelösten festen Substanzmolekülе im Harne geringer. Daher wird seine Gefrierpunktserniedrigung geringer als beim Normalharne.

Aus der Gefrierpunktserniedrigung kann man den osmotischen Druck berechnen. Dreser wandte diesen Gedanken auf den osmotischen Druck der Nierenepithelien an und versuchte mit Hilfe des osmotischen Druckes zu diagnostizieren, ob die Nierenfunktion gesund sei oder nicht.

Aber auf die Gefrierpunktserniedrigung hat die Verschiedenheit im Essen und Trinken einen Einfluß. Das beweist die Dreser-

sche Probe. (11) Um die maximale Konzentration zu erfahren, hielt Dreser eine Katze unter absoluter Wasserkarenz und beobachtete nach 3 Tagen eine tägliche Harnausscheidung von nur 20—25 ccm mit Gefrierpunktserniedrigungen 4,0°, 4,4° bis 4,94° C. Auch beobachte Dreser bei Harnen von sich selbst Gefrierpunktserniedrigungen von 0,32°, 0,2° und als niedrigsten Wert 0,16°. Daher kann man nach der Gefrierpunktserniedrigung des Harns allein die Nierenfunktion nicht sicher beurteilen; aber man kann sie annähernd schätzen im Vergleich mit den Gefrierpunktserniedrigungen des Normalharns oder des Blutes von ein und demselben Kranken. Man kann fast diagnostizieren, ob die Nierenepithelien die festen Bestandteile, die im Blut gelöst sind, in den Harn osmotisch ausscheiden lassen oder nicht.

Um die Gefrierpunktserniedrigungen des Normalharns und des Phloridzindiabetesharns von japanischen jungen Männern in 19 Fällen zu bestimmen, brauchte ich den Beckmannschen Gefrierapparat. Besonders benutzte ich ein Gefrierrohr, das am unteren Ende so dünn ausgezogen war, daß das Thermometer dicht anliegend eingesteckt werden konnte, um damit auch die Gefrierpunktsbestimmung einer geringen Harnmenge (ungefähr 5—7 ccm) ausführen zu können.

Die beim Abkühlen ausgefallenen Salze im Harne bilden eine Fehlerquelle bei der Gefrierpunktsbestimmung nach den Untersuchungen von Bouchard, Koeppe (12), Hamburger (13). Daher verdünnte ich den Harn, welcher ein spezifisches Gewicht über 1018 hatte oder unter 13° C. Harnsalze ausschied, doppelt mit destilliertem Wasser, bestimmte die Gefrierpunktserniedrigung des verdünnten Harns und verdoppelte danach das Resultat. Zangenmeister (14) bediente sich einer 5—15fachen wässerigen Verdünnung des Harns zur Gefrierpunktsbestimmung; aber ich konnte bereits bei doppelter Verdünnung bei der Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung des Harns den ohne Verdünnung entstehenden Fehler von 0,05° C. fast völlig vermeiden. Wenn man den Harn zu schnell und zu stark abkühlt, sinkt das Thermometer unter den wahren Gefrierpunkt hinab, um ihn bald wieder zu übersteigen und steht dann still. Der letzte Punkt ist der wahre Gefrierpunkt des Harns. Aber ist der Unterschied zwischen dem ersten und dem letzten Punkte über 0,5°, so muß man, um den richtigen Wert zu ermitteln, nach dem Ostwaldschen Gesetze (15) anstatt des Gefrierpunktserniedrigungswertes W, $W - \frac{\Delta \Theta W}{80}$ berechnen.

Die Gefrierpunktserniedrigung des normalen Harns zeigt in

meinen Fällen —0,79° bis —2,15°, durchschnittlich —1,43° C.; bei Europäern nach Kümmell —0,9° bis —2,3°, nach Lindemann —1,3° bis —2,3°, nach Koranyi —1,3° bis —2,0° C. Im Vergleich mit den letzteren sind meine Zahlen etwas kleiner; aber in Tabelle IV A finden sich unter 19 Fällen nur zwei über —1,0° und nur einer unter —2,0°. Die anderen 16 Fälle schwanken zwischen —1,0° bis —2,0°. Die Phloridzinglykosurie gibt die Gefrierpunktserniedrigung —0,85° bis —1,90°, durchschnittlich 1,385° C. Im Vergleich mit dem normalen Harn sind diese Werte kleiner; ebenso ist der Unterschied des spezifischen Gewichtes beim Phloridzinzuckerharn und einer gleichprozentigen Zuckerlösung kleiner als beim Normalharn.

Mit der Tageszeit und der Diät hängt die Gefrierpunktserniedrigung, sowie die Verschiedenheit des spezifischen Gewichts ebenfalls zusammen.

Tabelle IX.

Nr.	Konstantenzahl d. Normalharns $\frac{\Delta}{S-1}$	Konstantenzahl d. Phloridzindiabetesharns $\frac{\Delta'}{S'-1}$	$\frac{\Delta}{S-1}$ $\frac{\Delta'}{S'-1}$	Die bei Subtraction des sp. Gew. der gleichproz. Zuckerlösg. von d. sp. Gew. d. Phloridzinglyc. gefund. Zahl S''	Die bei Subtraction des Gefrierpunkt der gleichproz. Zuckerlösg. v. Gefrierpunkt d. Phloridzinglykos. gef. Zahl Δ''	Konstantenzahl $\frac{\Delta''}{S''-1}$	Konstantenzahl des Kinderharns $\frac{\Delta}{S-1}$
I.	98	100	— 2	1,011	— 1,33	121	23
II.	119	88	31	1,014	— 1,37	98	73
III.	113	70	43	1,009	— 0,75	83	140
IV.	92	118	— 26	1,007	— 1,23	175	100
V.	179	91	88	1,008	— 0,96	120	—
VI.	107	87	20	1,008	— 0,90	113	128
VII.	129	86	43	1,010	— 1,09	109	100
VIII.	121	86	35	1,011	— 1,21	110	84
IX.	114	81	33	1,014	— 1,30	93	135
X.	97	77	20	1,009	— 0,82	91	81
XI.	98	91	0	1,011	— 1,39	126	102
XII.	92	72	20	1,011	— 1,82	75	36
XIII.	107	80	27	1,010	— 0,95	95	106
XIV.	177	85	92	1,005	— 0,62	124	140
XV.	100	88	12	1,012	— 1,26	105	—
XVI.	101	79	22	1,013	— 1,33	102	—
XVII.	160	76	84	1,008	— 0,79	99	—
XVIII	125	83	42	1,013	— 1,32	102	—
XIX	83	68	15	1,011	— 0,91	83	—
Max.	179	118	92	—	—	126	140
Min.	83	68	— 26	—	—	75	23
Mittel	116 ± 4.8.	85 ± 1.7.	32	—	—	107 ± 3.4.	96

Die Gefrierpunktserniedrigung des Kinderharns weist den bedeutenden Unterschied von —0,14° bis —1,92°, durchschnittlich —0,76° C. auf, was auf die Verschiedenheit der Diät zurückzuführen ist.

Das Verhältnis zwischen der Gefrierpunktserniedrigung und dem spezifischen Gewicht.

Wenn man vom spezifischen Gewichte des Harns die Einheit des Wassergewichts abzieht und mit dieser Zahl die Gefrierpunktserniedrigung des Harns dividiert, so bekommt man als Konstantenzahl des betreffenden Harns durchschnittlich $116 \pm 4{,}8$ im normalen Harn (Tab. IX), $85 \pm 1{,}7$ im Phloridzindiabetesharn (Tab. IX), 96 im Kinderharn (Tab. IX), und umgekehrt, d. h. wenn man die Konstantenzahl mit der Differenzzahl, die um eins kleiner ist als das spezifische Gewicht des Harns, multipliziert, so bekommt man annähernd die Gefrierpunktserniedrigung des betreffenden Harns.

Fuchs (16) sagt, wenn man die Konstantenzahl 0,075 mit den letzten drei Ziffern der Zahl des spezifischen Gewichts des Harns multipliziert, so bekomme man die Gefrierpunktserniedrigung desselben Harns. Die oben genannte Konstantenzahl entspricht 75 meiner Konstantenzahleinheit und ist viel kleiner als meine Konstantenzahl 116.

Man zieht zunächst von der Gefrierpunktserniedrigung des Phloridzindiabetesharns die Gefrierpunktserniedrigung der gleichprozentigen Zuckerlösung ab. Darauf vermindert man das spezifische Gewicht des Phloridzindiabetesharns um das spezifische Gewicht der gleichprozentigen Zuckerlösung, vermindert um die Einheit des Wassergewichts. Die erst gefundene Zahl wird durch die zweite dividiert, und der Quotient ergibt die gesuchte Konstantenzahl durchschnittlich $107 \pm 3{,}4$ (Tab. IX), d. h. sie ist um 9 kleiner als die Konstantenzahl 116 des Normalharns. Diese Differenz entspricht der Differenz 0,003, die ich oben beim Vergleich der spezifischen Gewichte der beiden Lösungen bekommen habe. Daraus ersieht man, daß infolge des Phloridzinreizes im Phloridzindiabetesharn nicht nur der Zucker, sondern auch mehr Wasser als im normalen Harn ausgeschieden wird.

Die elektrische Leitfähigkeit des Harns erklärt sich aus der Beschaffenheit der Jonen im Harn, je nachdem sie positiv, neutral oder negativ sind. Dazu benutzte ich den Kohlrauschen Apparat; aber in meinen Fällen habe ich nicht so oft Elektroleitfähigkeit des Harns, welcher aus der gesunden Niere ausschied, gemessen. Im Vergleich mit der elektrischen Leitfähigkeit 0,002765 von 1/50

normal Chlorkaliumlösung bei 25° C. bestimmte ich die elektrische Leitfähigkeit des Harns von Japanern, und fand im Maximum 0,02021, im Minimum 0,01213, im Durchschnitt 0,01766. Meistens beträgt letztere Zahl 0,019.

Tabelle X.

Datum	Name	Alter	Elektrische Leitfähigkeit	Temperatur
10. VII. 06.	Iki (Frl.) der Harn v. d. r. N.	20	0,01958	25° C.
"	Kiyomiya (Mann) der Harn v. d. r. N.	58	0,01671	"
19. XII. 06.	Sato (Mann) der Harn v. d. l. N.	30	0,01925	"
"	Seki (Frau)	24	0,01807	"
"	Yamaguchi (Mann)	34	0,02021	"
"	Tanaka (Mann)	32	0,01213	"
	Maximum	—	0,02021	—
	Minimum	—	0,01213	—
	Durchschnitt	—	0,01766	—

IV. Die Acidität des Normalharns und des Phloridzindiabetesharns.

In der Urologie gibt die Untersuchung der Harnacidität Anhaltspunkte für die Diagnose. Man findet, daß nach der Infektion von Staphylococcus pyogenes albus und aureus Arten oder Proteus Hauser die Harnreaktion alkalisch wird, dagegen nach Colibazillusinfektion die normale Harnacidität noch mehr verstärkt wird. Um daher die Acidität des Normalharns zu bestimmen, ist es nötig, sie nicht nur in urologischen Fällen, sondern auch in bezug auf die Stoffwechselfunktion im Körper festzustellen. Dreser (17) sagt, daß die Harnacidität meistens von vorhandener freier Phosphorsäure und außerdem von sauren Phosphaten herrührt.

Labbé (18) bestätigte den Einfluß der Diät auf die Harnacidität, d. h. daß die Harnacidität sich nach dem Essen und Trinken vermehrt, besonders nach 2—4 Stunden bis zu maximalem Grade und meist nach dem Genuß von sauren Substanzen. Ich beobachtete auch, daß in dem Harn von mir selbst und von zwei anderen Männern die Harnacidität sich nach der Mahlzeit vermehrte, besonders nach dem Mittagessen, nach 2—3 Stunden steigerte sie sich bis zum Maximum.

Um die Harnacidität zu bestimmen, nahm ich 5—10 ccm des Harns und verwendete die Titrationsmethode mit $^1/_{10}$ Normalnatron-

lauge und als Indikator die 1proz. Phenolphthalenalkohollösung nach Labbé, Tisson, Cavaroz (18). Aber vor dem Zusetzen des Indikators sättigte ich den Harn mit Pulver von Caliumoxalat (zu 5 ccm Harn 3—4 g) und verglich die Harnacidität mit der Salzsäureacidität nach Naegeli (19) und Haeber (20). So berechnete ich, daß 1 ccm der $^1/_{10}$ Normalnatronlaugelösung 0,00367 g der Salzsäure entspricht.

Die Acidität des Normalharns beträgt 0,54 bis 1,94, durchschnittlich 1,04 mg/cc., und die Acidität des Phloridzindiabetesharns zeigt 0,44 bis 1,90, durchschnittlich 0,87 mg/cc.; die Differenz der beiden Aciditäten ist durchschnittlich 0,17 mg/cc. Daraus ersieht man, daß nach der Phloridzininjektion bei der Diurese die Harnacidität sich nicht nur vermehrt, sondern daß auch eine vermehrte Wasserausscheidung stattfindet. Ebenso ist bereits nachgewiesen, daß das spezifische Gewicht des Phloridzindiabetesharns vermindert um das spezifische Gewicht der gleichprozentigen Zuckerlösung kleiner ist als das spezifische Gewicht des normalen Harns.

Die Acidität des Kinderharns zeigt 0,36 bis 1,46, durchschnittlich 0,81 mg/cc. (wie Tab. IVB.)

Bezüglich der Verschiedenheit der Harnacidität maß Labbé durch die Titrationsmethode der $^1/_{10}$ Normalnatronlaugelösung, daß die Harnacidität innerhalb eines Tages 1,5 bis 8,0 und innerhalb einiger Tage 1,1 oder 3,6 bis 8,0 war. Die Harnacidität von mir selbst ergab den Unterschied von 1,6 bis 5,4 während der verschiedenen Tage.

Am 10. Mai betrug die Harnacidität meines eigenen Harns vor dem Mittagessen als Minimum 1,29 mg/cc. und $3^1/_2$ Stunde nach demselben als Maximum 2,40 mg/cc., durchschnittlich 1,63 mg/cc.; nach Labbéscher Rechnung würden sie 3,5 bis 6,0 betragen. Am 26. Juli ergab die Harnacidität von mir vor dem Mittagessen um 1 Uhr 1,20 mg/cc. und nach demselben um 3 Uhr 10 Min. 1,80 mg/cc.; nach Labbéscher Rechnung wäre das 1,63 bis 2,47. Zwischen der Harnacidität und der Harnviskosität besteht im allgemeinen kein regelmäßiges Verhältnis, weil der Harn von mir selbst vor dem Mittagessen eine minimale Acidität und zugleich eine minimale Viskosität, und nach dem Mittagessen gleichzeitig beide Maxima zeigte (Tab. VII).

Das Verhältnis zwischen der Harnacidität und der Harngefrierpunktserniedrigung ist nach der Regel von Avogadro einfach so, daß die Gefrierpunktserniedrigung von einem Molekül, einer Säure, eines Alkali und eines Salzes gleich ist. Wenn ein Säuremolekül

bei dem Gefrieren nach der Vant Hoff'schen Theorie sich in 2 Moleküle spaltet, und diese Säure im Harne in reichlichem Maße vorhanden wäre, so soll eine Proportion zwischen der Harnacidität und der Harngefrierpunktserniedrigung bestehen. Aber die Säure im Harne ist zu gering, um einen Einfluß auf die Gefrierpunktserniedrigung des Harns und auf die anderen Substanzen, Zucker, Salze usw., auszuüben.

V. Übersicht der Resultate.

1. Wenn man das spezifische Gewicht, die Viskosität, Gefrierpunktserniedrigung, Elektroleitfähigkeit, Acidität des Harns und den Zuckergehalt des Phloridzindiabetesharns untersucht, so kann man wissen, ob der betreffende Harn pathologisch ist oder nicht.

2. Ich injizierte die 1proz. Phloridzinlösung in das subkutane Gewebe und nach Verlauf von 25—35 Minuten sah ich den Zuckergehalt des Harns seine maximale Menge erreichen. Die gesunde Niere sezernierte den Zucker schneller als die erkrankte Niere, und die Zeitdauer des Sezernierens ist auch bei jener länger als bei dieser. Das Maximum des Zuckergehalts war 2,71 Prozent, das Minimum 1,11 Prozent, das Mittel 1,6 Prozent.

3. Das spezifische Gewicht des Phloridzindiabetesharns ist größer als das des normalen Harns ein und derselben Person. Wenn man aber vom spezifischen Gewicht des Phloridzindiabetesharns das spezifische Gewicht der wässerigen Lösung seines Zuckergehaltes abzieht, so ist das Resultat durchschnittlich 0,003 kleiner als das spezifische Gewicht des Normalharns. Der Grund ist folgender: Durch die Phloridzininjektion wurde die Diurese verursacht, und infolge dessen wurde der Wassergehalt größer als beim Normalharn.

4. Die Viskosität des Normalharns ist bei 18° C. im Maximum 1461 C. g. S., im Minimum 1215, im Mittel 1367; die des Kinderharns 1118—1388, durschschnittlich 1304. Die Viskosität des Phloridzindiabetesharns ist 1375—1679, durchschnittlich 1414. Die Viskosität des Phloridzindiabetesharns ist in jedem Falle größer als die des Normalharns; die Differenz aber verhält sich nicht proportional zur Zuckermenge.

5. Die Gefrierpunktserniedrigung des Phloridzindiabetesharns ist —0,85 bis —1,90, also durchschnittlich —1,39. Im allgemeinen ist sie also kleiner als die Gefrierpunktserniedrigung des Normalharns. Diese Tatsache zeigt, daß der Salzgehalt des Harns nach der Injektion abgenommen hat, wie oben das bezügliche spezifische Gewicht durchschnittlich um 0,003 abgenommen hatte. Außerdem wissen wir aus diesem Resultat, daß die Zuckerlösung weniger als

die Salzlösung die Gefrierpunktserniedrigung beeinflußt. Die Gefrierpunktserniedrigung des Kinderharns ist —0,14 bis —1,92, durchschnittlich —0,76, da die Nahrung des Kindes mehr flüssig ist, als die des Erwachsenen.

6. Die Konstantenzahl der Gefrierpunktserniedrigung des Normalharns ist $116 \pm 4{,}8$, die des Phloridzindiabetesharns $85 \pm 1{,}7$; nach Abzug des Zuckers ist die letztere $107 \pm 3{,}4$, also um 9 niedriger als die des normalen Harns.

7. Die elektrische Leitfähigkeit des aus der gesunden Niere sezernierten Harns ist bei 25° C. 0,01213 bis 0,02021, durchschnittlich 0,01766, gewöhnlich beträgt sie aber über 0,019.

8. Wenn ich die Acidität des Harns mit dem Salzsäuregrad vergleiche, so ist die Acidität des Normalharns 0,54 bis 1,94, durchschnittlich 1,04 mg/cc., die des Phloridzindiabetesharns 0,44 bis 1,90, durchschnittlich 0,87 mg/cc., und die Differenz der beiden Aciditäten beträgt durchschnittlich 0,17. Diese Tatsache zeigt, daß durch die Phloridzininjektion mehr Wasser ausgeführt ist. Die Acidität des Kinderharns ist 0,36 bis 1,46, durchschnittlich 0,81 mg/cc. Da die Nahrung des Kindes flüssiger ist, so ist die Acidität des Kinderharns, sein spezifisches Gewicht und seine Gefrierpunktserniedrigung kleiner als die des Harns des Erwachsenen.

Die Acidität des Harns ist auch bei ein und derselben Person verschieden, je nachdem er vor oder nach der Mahlzeit entleert ist und je nachdem die Person flüssige oder feste Nahrung genossen hat. Auch an verschiedenen Tagen ergeben sich verschiedene Resultate. Die Acidität, die ich untersuchte, war vor dem Mittagessen am kleinsten, d. h. 1,29, nach dem Mittagessen (um 1/24 Uhr) am größten, d. h. 2,40 mg/cc.

9. Die Harnacidität und Harnviskosität zeigen keinen auffälligen Zusammenhang. Es gibt nämlich noch andere Bestandteile des Harns, welche weit mehr als die Säure auf die Harnviskosität Einfluß ausüben, z. B. Zucker. Auch auf die Gefrierpunktserniedrigung übt das Salz weit größeren Einfluß als die Säure aus.

10. Die Harngefrierpunktserniedrigung und die Harnviskosität zeigen auch keinen merklichen Zusammenhang, da die beiden in verschiedener Hinsicht über die Harnbeschaffenheit Aufschluß geben.

Bei der Veröffentlichung dieses Berichts sage ich meinen hochverehrten Lehrern, Herrn Prof. Dr. med. K. Dohi, Herrn Prof. Dr. med. M. Kumagawa und dem Herrn Prof. Dr. phil. K. Ikeda meinen aufrichtigsten Dank für ihre freundliche Unterstützung.

Auch meinen Freunden, Dr. med. S. Mita und Dr. phil. T. Sato, danke ich für ihr Interesse.

Zum Ende ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Prof. Dr. med. O. Schmiedeberg (Straßburg) meinen herzlichsten Dank auszusprechen für das liebenswürdige Interesse.

Literatur.

1) Guyeu und Bogdan, Methodes Rapides pour l'Analyse Physicochemique des Liquides Physiologiques. (Archives des Sciences Physiques et Naturelles, vol. XV, p. 502, 1903 et J chim. phys. 1903, i, 379—390).

2) W. d. Donnan and F. G. Donnan. The surface tension of urine in health and disease. (The brit. med. jour. Dec. 1905, p 1636.)

3) Landolt und Börnstein, Physical.-chemische Tabellen, 1902.

4) Casper und Richter, Über funktionelle Nierendiagnostik (Berl. klin. (W. 1900, Nr. 29).

5) Kumagawa und Suto, Beitrag für Pavysche Zuckerbestimmungsmethode im Harn.

6) Pavy, Brodie and Siau, On the mechanism of phloridzinglycosuria. (Journ. of physiol. Vol. XXIX, p. 467, 1904.)

7) Loewi, Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion, II. Mitteilung: Über das Wesen der Phloridzindiurese. (Arch. f. experim. Pathologie und Pharmakologie, Bd. 50, p. 326, 1903.)

8) Valenti, Influenza della viscosita sul comportamento delle soluzioni saline verso il protaplasma vegetale e animale (Arch. di farmacol. sperim. e sc. aff, Bd. III, H. 11—12, bei Ascoli Biochemisches Zentralblatt, Bd. III, 1904 bis 1905, p. 476).

9) Tamman, Die Tätigkeit der Niere im Lichte des osmotischen Druckes (Zeitschr. f. Physikal. Chemie 20, S. 180, 1896).

10) Poiseuille und Hagenbach, Praktische Physik von Kohlrausch. 9. Aufl.

11) Dreser, Über Diurese und ihre Beeinflussung durch pharmakologische Mittel (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 29, S. 303, 1892).

12) Koeppe, Physiologie der Harnabsonderung (Handbuch der Urologie von v. Frisch und Zuckerkandl, I. Bd., 1904).

13) Hamburger. Untersuchung des Harns mittels kombinierter Anwendung von Gefrierpunkt- und Blutkörperchen-Methode (Centralbl. f. inn. Med. 12, 1900).

14) Zangenmeister, Über Versuchung der Gefrierpunktserniedrigung des Harns zur Beurteilung der Nierenfunktion (Berl. kl. Woch., Nr. 49, 1903).

15) Ostwald, Physicochemical measurements 1894, p. 184.

16) Fuchs, Bei Boorsmascher Arbeit: Eenige opmerkingen over kryoskopisch onderzoek van Urine (Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1904, p. 966).

17) Dreser, Über Harnacidität (Zeitschr. z. Chem. Physiol. u. Pathol., Bd. VI, S. 177).

18) Labbé, Tisson et Cavaroz, L'acidité urinaire à l'état physiologique (Soc. biol, Bd. 58, p. 822 et 824, 1905).

19) Naegeli, Bestimmung des Säuregrades im Harn (Zeitschr. f. physiol. Chemie, 30, 1906).

20) Haeber, Bestimmung des Säuregrades im Harn (Hofmeisters Beiträge, 3, 1906).

21) Waßmuth, Über die Veränderung der Leitfähigkeit des Harnes bei Anwesenheit von Eiweiß (Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. LXXXVIII).

II.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien).

Zur Kenntnis der chemischen Vorgänge bei der Phosphorvergiftung.

Von

O. Porges und E. Přibram.

Wenn wir auch über den Mechanismus der eigenartigen Stoffwechselvorgänge bei der Phosphorvergiftung nichts Sicheres wissen, so ergibt doch der Vergleich ihres Symptomenkomplexes mit dem des Sauerstoffmangels so viele Analogien, daß wir Grund zur Annahme haben, es handle sich auch bei der Phosphorvergiftung um eine Beeinträchtigung der Sauerstoffaufnahme (vgl. Loewi (3)). Diese beruht aber nicht auf unzureichendem O_2 Angebot für die Zellen, sondern wahrscheinlich auf ihrer mangelhaften Fähigkeit den O_2 ausreichend zu verwerten, wie dies für die Blausäurevergiftung nachgewiesen ist. Trifft diese Annahme zu, so hätten wir bei der Phosphorvergiftung eine dem Grad nach viel stärkere Schädigung zu erwarten, als bei Beschränkung der O_2-Zufuhr. Hier kann wenigstens noch der intramolekulare O_2 verwertet werden, dort nicht, so wenig wie bei der Blausäurevergiftung. Es lag nun die Aufgabe vor weitere Anhaltspunkte zur Stütze dieser Annahme zu gewinnen. Wir beschränkten uns auf die Untersuchung des Eiweißumsatzes.

Dieser erfährt bei Phosphorvergiftung bekanntlich sowohl quantitative wie qualitative Änderungen. In seinen Mechanismus näher einzudringen und festzustellen, ob und inwieweit er sich aus der angenommenen Störung des O_2-Verbrauchs durch die Zellen ableiten läßt, legten wir uns die folgenden, im einzelnen weiter unten zu begründenden Aufgaben vor:

1. Findet intravital eine eigenartige Eiweißspaltung in der Leber statt?

2. Ist die Eiweißspaltung in einer normalen asphyktischen und in einer Phosphorleber quantitativ verchieden?

3. Findet in der Phosphorleber eine gegenüber der normalen gesteigerte Desamidierung statt?

1. Findet in der Phosphorleber intravital eine Eiweißspaltung statt?

Wie bei jeder Art von O_2-Mangel ist auch bei Phosphorvergiftung der Eiweißumsatz regelmäßig und zumeist sehr intensiv gesteigert. Die Ursache wird allgemein darin gesehen, daß infolge der mangelhaften O_2-Verwertung sei es infolge Störung der Zufuhr oder der Aufnahme das Organeiweiß geschädigt und gespalten wird. Trifft diese Annahme zu, dann sollten wir unter diesen Umständen die Organe eiweißärmer finden als in der Norm. In der Tat spricht ein Versuchsergebnis Jacobys (1) in diesem Sinne. Eine genauere Untersuchung dieses Punktes war aber auch erwünscht mit Rücksicht auf gewisse Versuchsergebnisse von Wakeman (2). Dieser hat gezeigt, daß in 100 g Stickstoff einer Phosphorleber weniger Arginin-, Histidin- und Lysinstickstoff enthalten ist als in 100 g N einer normalen Leber. Die Bedeutung dieser Befunde hängt ganz davon ab, ob gleichzeitig und in gleichem Verhältnis wie der Basen N auch der Lebereiweiß N abgenommen hat oder nicht: im ersteren Fall ist dann die Basenabnahme lediglich eine notwendige Konsequenz der Eiweißverarmung.

Aus diesen Gründen verglichen wir das Verhältnis des Eiweißstickstoffs zum Gesammt-N in normalen und in Phosphorlebern.

Methode.

Die Leber wurde sofort nach der Entnahme von der Gallenblase befreit und durch die Hackmaschine getrieben. Der Brei wurde mit Seesand zerrieben und, mit dem gleichen Gewicht 2 proz. toluolhaltigen Wassers aufgenommen, zur Gewinnung eines abheberbaren „Saftes“ in der Kälte stehen gelassen. Dann wurde in 2×5 ccm des Saftes der Gesamtstickstoff, in 2×15 ccm der Eiweißstickstoff bestimmt. Letzteres geschah derart, daß die 15 ccm Saft mit 15 ccm 7 proz. Tanninlösung nach Zusatz weniger Tropfen 10 proz. Essigsäure gefällt und auf 100 ccm aufgefüllt, filtriert wurden. In 50 ccm des Filtrates wurde der durch Tannin nicht fällbare N bestimmt und aus diesem durch Subtraktion vom Gesamtstickstoff der N der Tanninfällung berechnet, den wir als Eiweiß-N bezeichnen wollen.

Versuche.	Eiweiß-N in Proz. des Gesamt-N.	
	normale Leber	P-Leber
	86,4	82,33
	86,33	80,58
	86,84	80,39
	87,16	81,1
	86,68	

Das Ergebnis dieser Versuche ist, daß die eben dem Tiere entnommene Phosphorleber relativ eiweißärmer als die normale Leber ist. Es hat also während des Lebens in der Tat eine Verschiebung in der Zusammensetzung der N-haltigen Leberbestandteile stattgefunden derart, daß Eiweiß infolge gesteigerter Spaltung geschwunden und nicht eiweißartige Bestandteile sich angehäuft haben.

Vergleichen wir nun quantitativ die Eiweißabnahme in unseren Versuchen mit der von Wakeman gefundenen Basenabnahme, so finden wir folgendes:

In Proz. des Gesamt-N:
Eiweiß-N-Abnahme in P-Leber gegenüber Normal-Leber in unseren Versuchen: 7 Proz.
Basen-N-Abnahme in P-Leber gegenüber Normal-Leber in Wakemans Versuchen: 41 Proz.

Aus diesem natürlich nur bis zu einem gewissen Grade erlaubten Vergleich ergibt sich doch mit Notwendigkeit der Schluß, daß die Basenabnahme in Wakemans Versuchen nicht nur Folge der Eiweißabnahme sondern absolut ist.

2. Ist die autolytische Eiweißspaltung in einer normalen und einer Phosphorleber quantitativ verschieden?

Jacoby hat auch zu dieser Frage einen Versuch angestellt: er fand in einer der Selbstverdauung überlassenen Phosphorleber nach 24 Stunden eine Abnahme des Eiweißgehaltes um 22,2 in einer unter gleichen Bedingungen gehaltenen normalen Leber eine solche um 17,9 Proz., darnach eine geringfügige Mehrspaltung in der Phosphorleber. Wir haben in einer Reihe von Versuchen und bei länger dauernder Autolyse dies Ergebnis nachgeprüft.

Normale Lebern.

Dauer der Autolyse	Eiweiß-N in Proz. des Gesamt-N.	
	vor der Autolyse	nach der Autolyse
5 Tage	85,94	81,21
14 Tage	86,40	66,63
„	86,33	64,43
„	86,84	71,76
„	87,16	67,65
1 Jahr		65,58
Abnahme im Mittel	—	22 Proz.

P-Lebern.

Dauer der Autolyse	Eiweiß-N in Proz. des Gesamt-N.	
	vor der Autolyse	nach der Autolyse
14 Tage	82,33	52,64
„	80,50	35,64
„	80,39	42,55
1 Jahr	—	50,70
Abnahme im Mittel	—	46,4 Proz.

Die Versuche lehren, daß die autolytische Eiweißspaltung in normalen Lebern ca. 1/5, in Phosphorlebern ca. 1/2 der ursprünglichen Eiweißmenge betrifft, also in Phosphorlebern wesentlich größer ist. Sie ist ferner in 14 Tagen vollendet.

Außer der oben gemachten Annahme zur Erklärung der gesteigerten Autolyse bei Phosphorvergiftung könnte man noch die bekanntlich die autolytische Eiweißspaltung begünstigende größere Acidität der Phosphorlebern heranziehen. Doch glauben wir dies als ursächliches Moment ausschließen zu sollen.

1. ist die Säuerung ja gerade erst die Folge der Eiweißspaltung;

2. sahen wir den Unterschied auch in einem Versuch, wo wir von Beginn der Vergiftung an das Tier mit soviel Alkali fütterten, daß der Harn dauernd alkalisch blieb. Schließlich

3. hat in eben publizierten Versuchen Saxl (4) gefunden, daß Zusatz von Phosphor zu normaler Leber die autolytische Eiweißspaltung in gleicher Weise steigert, wie wir es bei den vergifteten Tieren fanden.

Anhang: Um einen Maßstab für die Größe der Eiweißspaltung durch Autolyse zu haben, ließen wir Trypsin auf gekochte Leber einwirken:

I. Eiweiß in Proz. des Gesamt-N.

Dauer	vor Verdauung	nach Verdauung
14 Tage	79,85	52,03
„	89,55	39,55

Hier ist also die Eiweißabnahme wesentlich stärker als bei Autolyse eines normalen Organes, annähernd von der Größe wie bei Phosphorvergiftung.

3. Findet in der Phosphorleber eine gegenüber der normalen gesteigerte Lockerung von festgebundenem N statt?

Daß der normale Organismus in hohem Maße befähigt ist festgebundenen, durch Säure nicht abspaltbaren, also Imid- und Amido-

säure N abzuspalten, ist durch zahllose Fütterungsversuche festgestellt. Daß solche Lockerung von festgebundenem Stickstoff auf fermentativem Weg sich vollziehen kann, ist bisher nur von Kossel und Dakin (5) für Arginin, von Jones u. a. (17) für gewisse Purinbasen gezeigt worden.

Wesentlich unsicherer sind unsere Kenntnisse über die fermentative Fähigkeit der Organe, Amidosäure N abzuspalten.

Positive Erfolge erzielte Loewi (6) mit Lebersaft. Es gelang ihm der Nachweis, daß aus Glykokoll, das mit Lebersaft digeriert wurde, eine äther-alkohollösliche N-haltige Substanz entsteht.

Auffällig ist, daß Versuche mit anderen Amidosäuren (Alanin und Asparaginsäure), deren N ebenso gebunden ist, negativ ausfielen. Dies spricht bis zu einem gewissen Grade gegen die physiologische Dignität dieses Vorganges. Geben im Stoffwechsel doch alle Amidosäuren ihren Stickstoff ab.

Auch ließe sich gegen die Deutung des Glykokollversuches etwa das Bedenken erheben, daß in dem Fermentsaft, in dem sich schon vor der Autolyse spurenweise Glykokoll löste, während der Digestion Glykokoll lösende Substanzen bildeten, sodaß also der ätherlösliche Stickstoff dem Glykokoll angehörte.

Auffällig ist mindestens auch, daß bei dieser hypothetischen fermentartigen Spaltung des Glykokolls, wie Jacoby (7) fand, kein mit Magnesia austreibbares Ammoniak nachweisbar wird, (S. 150.) Auch aus den Versuchen von Lang (8), die übrigens sehr wechselnde Ergebnisse lieferten, geht nicht mit Sicherheit hervor, daß bei bloßer Digestion von Organsäften mit Amidosäuren NH_3 abgespalten wird. Wohl aber geschieht dies bei Gegenwart von O_2 und Blut. Es müßte demnach in Loewis Versuchen irgend ein rätselhaftes Amid gebildet worden sein.

Darnach sind wir nicht geneigt, aus diesen einzigen mit reinen Amidosäuren angestellten Versuchen den sicheren Schluß zu ziehen, daß aus Amidosäuren durch fermentativen Einfluß N in leicht abspaltbarer Form gebildet wird. Ebensowenig lassen sich in diesem Sinne die Versuche verwerten, bei denen man eine Zunahme des mit Säure abspaltbaren Stickstoffs bei der Autolyse der Leber fand.

Jacoby fand in zwei derartigen Versuchen das eine Mal eine Zunahme von 9,6 Proz. auf 15,5 Proz., das andere Mal eine solche von 11,3 Proz. auf 15,7 Proz. des Gesamt-N. Beide Male übersteigt die Zunahme die Werte nicht, die wir für eine fermentative Bildung von lockerem Stickstoff aus Arginin und Purinbasen erwarten würden.

Wir haben Jakobys Versuche wiederholt. Bezüglich der von uns befolgten Methode zur Bestimmung des mit Säure abspaltbaren N sei auf den Anhang verwiesen.

Wir erhielten folgende Ergebnisse:

Normale Leber. Prozentgehalt des Leber-N an Säure abspaltbarem N.

vor	nach Autolyse (14 Tage)
6,92	10,36
8,25	10,62
7,60	9,80
7,97	11,20
7,68	10,52

Der recht konstante Gehalt der Leber an mit Säure abspaltbarem N erfährt demnach bei der Autolyse auch in unseren Versuchen regelmäßig eine Zunahme; aber auch hier ist sie nicht zu groß, als daß sie nicht auf die Zersetzung des Arginin, Guanin usw. bezogen werden könnte.

Sind wir somit keineswegs gezwungen aus der Zunahme des leicht abspaltbaren N bei der Autolyse normaler Lebern auf eine fermentative Amidosäurespaltung zu schließen, so ist dies doch bei Jacobys Versuchen mit Phosphorlebern der Fall.

In 2 derartigen Versuchen fand Jacoby das eine Mal 30 Proz., das andere Mal 40 Proz. des Gesamt-N direkt als NH_3 nach der Autolyse austreibbar. Demnach wäre in Phosphorlebern die Umwandlung von mit HCl nicht abspaltbarem in mit HCl abspaltbaren N gegenüber normalen Lebern enorm gesteigert und absolut so hoch, daß wir eine hochgradige Umwandlung des Amidosäure N in NH_3 annehmen müssen.

Diese Werte sind nun von einer ganz auffälligen Höhe. Wir sahen oben, daß der Nichteiweißstickstoff in Phosphorlebern am Ende der Autolyse im Durchschnitt 54 Proz. beträgt. Demnach wären in Jacobys (2) Versuchen die Hälfte bis $^2/_3$ des Gesamt-Nichteiweißstickstoffs in Form von NH_3 vorhanden, was zu der bekannten, von Jacoby selbst gemachten Erfahrung, daß in der autolysierten Leber großenteils Amidosäuren vorhanden sind, nicht stimmt.

In einem gewissen Widerspruch hierzu steht auch die Tatsache, daß wir intravital gerade bei Phosphorvergiftung Zeichen von herabgesetzter Desamidierfähigkeit finden, nämlich in dem Auftreten von Amidosäuren im Harn.

Aus diesen Gründen erschien es uns notwendig, die zur endgültigen Entscheidung der Frage kaum ausreichenden Jacobyschen Versuche zu wiederholen. Es geschah dies mit der Modifikation, daß wir nicht nur den direkt austreibbaren, sondern die Summe des durch Säure abspaltbaren N vor und nach der Autolyse bestimmten.

Des besseren Vergleiches halber setzen wir auch noch einmal die in der normalen Leber gefundenen Werte ein.

Mit HCl abspaltbarer N in Proz. des Gesamt-N.

Normale Leber		P-Leber	
6,92	10,36		
8,25	10,62	9,43	12,89
7,60	9,80	9,50	12,05
7,97	11,30	10,04	14,10
7,68	10,52	**9,66**	**13,01**

Zunächst sehen wir, daß in der frischen Phosphorleber, wenn überhaupt, nur ein sehr geringfügiger Mehrgehalt an mit Säure abspaltbarem N sich findet. Die Werte sind annähernd die gleichen, die Jacoby für die normale Leber fand. Von besonderer Wichtigkeit aber ist, daß bei der Autolyse die Zunahme zwar jedesmal deutlich, aber sicher nicht größer ist als in der normalen autolysierenden Leber (28 Proz. gegen 33 Proz. in Phosphorleber). Die Menge des leicht abspaltbaren N übersteigt jedenfalls hier so wenig wie in der normalen Leber die Werte, die wir erwarten würden für die Arginin- und Purinbasenzersetzung, und zwingen keineswegs zu der Annahme, es seien in merklicher Menge Amidosäuren zersetzt worden.

Die Zahlen stehen in unlösbarem Widerspruch zu den von Jacoby erhaltenen, geben aber in dem Maße sicherere Werte, wie die Methode der Bestimmung des mit Magnesia austreibbaren N in HCl gespaltenen Organsäften sicherer ist als in nicht gespaltenen.

Daraus nun, daß die Eiweißspaltung bei Autolyse von Phosphorlebern in den gleichen Versuchen wesentlich größer ausgefallen ist als in normalen, die Überführung von freigebundenem in HCl abspaltbaren N aber nicht, können wir zunächst mit Sicherheit schließen, daß es sich um ganz verschiedene Fermente handelt. Das geht übrigens schon daraus hervor, daß, wie Bär (9) fand, die Wirkung des eiweißspaltenden nicht aber die des NH_3 abspaltenden durch Alkali aufgehoben wird, und daß im Gegensatz zur steigernden Wirkung auf die Eiweißspaltung (Saxl) Zusatz von Phosphor ohne Einfluß auf die Desamidirung ist (Jacoby).

Ferner schließen wir aus unseren Versuchen, daß wahrscheinlich die geringfügige Bildung von mit HCl abspaltbarem N auf die Wirkung von Arginase, bezw. Guanase usw. zu beziehen ist, und daß deren Wirkung durch Phosphor nicht merklich gesteigert wird.

Bei dieser nach unseren Versuchen berechtigten Annahme ist auch verständlich, daß Trypsin keinen festgebundenen N in leichtgebundenen umwandeln muß, wie wir in Bestätigung der Beobachtungen von Mochizuki (10) in den beiden folgenden Versuchen fanden.

Trypsinverdauung gekochter Leber.

HCl abspaltbarer N in Proz. des Gesamt-N.

vorher	nachher
10,32	9,82
8,58	8,95

Ergebnisse.

1. In der Phosphorleber ist ein geringerer Teil des N in Form von Eiweiß enthalten als in der normalen.

2. Die Eiweißverarmung der Phosphorleber ist wesentlich geringer als die Verarmung an Hexonbasen.

3. Die Abnahme der mit Tannin fällbaren N-haltigen Substanzen ist bei Autolyse der Phosphorleber wesentlich größer als bei Autolyse der normalen Leber, annähernd so groß wie bei Trypsinverdauung gekochter Leber.

4. Der Gehalt der normalen Leber an mit Salzsäure abspaltbarem N beträgt ca. 8 Proz. des Gesamt-N; er nimmt bei der Autolyse um ca. 3 Proz. zu.

5. Der Gehalt der Phosphorleber an mit Salzsäure abspaltbarem N beträgt ca. 10 Proz.; er nimmt bei der Autolyse ebenfalls um ca. 3 Proz. zu.

Aus diesen Ergebnissen ziehen wir folgende Schlüsse:

1. Die Verarmung der Phosphorleber an Hexonbasen ist größer, als daß sie durch bloße Eiweißverarmung der Leber bedingt sein könnte.

2. Die Eiweißspaltung und die Bildung von mit Salzsäure abspaltbarem N aus mit Salzsäure nicht abspaltbarem N bei der Autolyse wird nicht von den gleichen Fermenten besorgt; denn nur der erstere Vorgang wird bei P-Vergiftung gesteigert, der zweite bleibt unbeeinflußt.

3. Die Bildung von mit Salzsäure abspaltbarem N aus mit Salzsäure nicht abspaltbarem N bei der Autolyse zwingt nicht zur Annahme eines Amidosäure spaltenden Ferments, kann vielmehr auf die Wirkung der Arginase bezw. Adenase und Guanase bezogen werden.

Anhang.

In unseren ersten Versuchen haben wir von dem, wie oben Seite 21 beschrieben, gewonnenen Lebersaft 25 cc zur Bestimmung der Menge des mit HCl abspaltbaren N benutzt und kochten diese 6 Stunden lang mit 100 cc konzentrierter HCl, um dann mit Magnesia

überzudestillieren; bei diesem Verfahren erhielten wir keine übereinstimmenden Werte in Kontrolanalysen.*) Ursache ist, daß infolge der Anwesenheit der großen Salzmengen das Sieden bei der Destillation sehr ungleich ist und zwar ist es immer aufgehalten. Das geht einmal daraus hervor, daß bei wiederholter Destillation noch beträchtliche N-Mengen übergehen und daß bei Zusatz von Magnesiumchlorid zu mit gleicher HCl-Menge gleiche Zeit zerkochtem Saft bei der ersten Destillation wesentlich weniger übergeht als in der Probe ohne Zusatz.

Versuch	HCl-Menge	mg Stickstoff nach				
		1.	2.	3.	4.	5. Destillation
1. a)	100 cc	8,2	3,9	—	—	—
b)	100 cc	10,4	2,2	1,7	0,9	—
2. a)	100 cc	9,5	5,0	2,8	1,9	1,4
b)	20 cc	14,4	1,3	1,4	—	—
c)	20 cc + 20 g $MgCl_2$	8,0	—	—	—	—

Aus der Tabelle ergibt sich, daß bei Verwendung von 100 cc HCl selbst bei der fünften Destillation noch nennenswerte Mengen von N übergehen.

Die Summe des bei der ersten und zweiten Destillation in Versuch 1a und 1b und ebenso die Summe des in den Versuchen 2a und 2b bei den drei ersten Destillationen übergegangenen N. ergibt annähernd den gleichen Wert. Nachdem in Versuch 2b auch bei Verwendung von 20 cc HCl eine nicht unbeträchtliche Menge von N bei der dritten Destillation übergegangen war, schien es uns notwendig diese Versuche mit einem reinen Körper zu wiederholen und um unsere Ergebnisse mit den von anderen Autoren gefundenen vergleichen zu können, verwandten wir reinstes Kaseïn (Merck).

Versuch	Menge des Caseïn in g	Menge der HCl in cc	Stickstoff bei Destillation						N bei 1 und 2 Destill. in Proz.
			1		2		3		
			mg	Proz.	mg	Proz.	mg	Proz.	
1 a	1,0670	100	12,46	1,17	2,92	0,37	1,26	0,10	1,54
1 b	1,0950	100	13,30	1,21	4,62	0,42	1,12	0,10	1,63
2 a	1,0769	20	16,10	1,48	2,38	0,22	—	—	1,70
2 b	1,0574	20	15,54	1,46	3,08	0,29	—	—	1,75
3 a	1,3266	20	18,90	1,42	1,26	0,10	1,26	0,09	1,52
3 b	0,9290	20	14,56	1,57	2,66	0,27	2,10	0,20	1,84
								im Mittel =	1,66

*) Vergl. hierzu auch die Angaben von Hausmann(11), Osborne(12) Gümbel(13), Kutscher(14), Hart(15), Henderson(16).

Bei der Verwendung von 100 cc Säure geht demnach bei wiederholter Destillation auch aller N, aber langsamer über, wie bei Verwendung von 20 cc Säure. Aber auch bei Anwendung dieser Menge geht regelmäßig bei der zweiten und auch bei der dritten Destillation noch N über; die bei der ersten Destillation gefundenen Werte sind demnach keineswegs absolute, was zu wissen für manche Fragestellungen von Bedeutung ist. Vergleichen wir die von uns gefundenen Werte für den aus Kasein mit HCl abspaltbarem N, so ergibt sich lediglich bei Berücksichtigung der bei der ersten Destillation gewonnenen Werte mit 1,48 Proz. (Mittel aus Versuch 2 und 3) ein Mindergehalt gegenüber den Zahlen von Osborne (1,61 Proz.), Kutscher (1,60 Proz.), Hart (1,60 Proz) und Gümbel (1,62 Proz.); erst bei Mitberücksichtigung der bei der zweiten Destillation gewonnenen N-Werte erreichen auch wir die Zahl 1,66 Proz.

Da es sich in unseren Versuchen wesentlich um Vergleich der Werte vor und nach der Autolyse handelte, und wir bei Verwendung von 20 cc nach Ausweis der obigen Tabelle sehr gleichmäßige Werte in Doppelbestimmungen erhielten, wandten wir bei 6stündiger Kochdauer (Rückflußkühler) 20 cc HCl an (15 cc Lebersaft). Sämtliche in der Arbeit mitgeteilten Versuchszahlen stellen das Mittel aus sehr gut stimmenden Doppelanalysen dar.

Literaturverzeichnis.

1) Jacoby, Ztschr. f. phys. Chem., Bd. 30, S. 135, 1900.
2) Wakeman, ebenda, Bd. 44, S. 335, 1904.
3) Loewi, Handb. d. Pathol. d. Stoffw., Bd. 2, S. 746, 1907.
4) Saxl, Hofmeisters Arch., Bd. 10, S. 447, 1907.
5) Kossel und Dakin, Ztschr. f. phys. Chem., Bd. 41, 321, 1904.
6) Loewi, Ztschr. f. phys. Chem., Bd. 25, S. 511, 1898.
7) Jacoby, Ztschr. f. phys. Chem., Bd. 30, S. 149, 1900.
8) Lang, Hofmeisters Beiträge, Bd. 5, S. 321, 1904.
9) Bär, ds. Arch., Bd. 56, S. 68, 1906.
10) Mochizuki, Hofmeisters Beitr., Bd. 1, S. 44, 1902.
11) Hausmann, Ztschr. f. phys. Chem., Bd. 27, S. 92, 1899.
12) Osborne, Journ. of amer. chem. soc., Bd. 25, S. 323, 1903.
13) Gümbel, Hofmeisters Beitr., Bd. 5, S. 297, 1904.
14) Kutscher, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 31, S. 215, 1900.
15) Hart, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 33, S. 347, 1901.
16) Henderson, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 29, S. 47, 1900.
17) Jones und Winternitz, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 44, S. 1, 1905.

III.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien).

Über den Einfluss des Calciums auf die Diurese.

Von

O. Porges und E. Přibram.

Die diuretische Wirkung der Salze kommt in letzter Linie zustande infolge von Hydrämie. Diese bewirkt eine Erweiterung der Blutgefäße der Niere, dadurch eine gesteigerte Durchblutung derselben und solchergestalt Diurese. Die Hydrämie ihrerseits ist Folge des Wasseranziehungsvermögens der Salze und ihrer Jonen gleichgültig, welcher Art diese sind. Selbstverständlich wird aber die Hydrämie nur in denjenigen Fällen zu Diurese führen, wo der Effekt der Hydrämie, nämlich die gesteigerte Nierendurchblutung, nicht etwa infolge einer spezifischen Wirkung eines Jons auf die Zirkulation, Herz oder Gefäße, zu nichte gemacht wird: ist dies aber einmal der Fall, so ist nicht von einem „Antagonismus" sensu strictiori zu sprechen. Wenn daher Macallum (1) am Darm, Loeb (2) an anderen Objekten einen Antagonismus von Natrium- und Calciumionen gefunden haben und wenn nun Macallum (3) in Verfolgung der gleichen Richtung festgestellt hat, daß unter Umständen die Na-Diurese durch Ca unterdrückt werden kann, so ist dieser Befund doch nicht ohne weiteres als Folge einer „antagonistischen Jonenwirkung" aufzufassen, vielmehr ist zuvor zu prüfen, ob diese Diurese unterdrückende Wirkung nicht etwa Folge der bekannten Herzwirkung des Calciums ist. Diese notwendige Prüfung haben wir auf Veranlassung von Herrn Prof. Loewi durchzuführen gesucht.

Bevor wir auf die Versuche eingehen, wollen wir erst die Resultate Macallums mitteilen. In 4 von 6 Versuchen wurde die normale oder durch NaCl oder $BaCl_2$ gesteigerte Diurese durch $CaCl_2$ herabgesetzt, einmal wurde die durch $BaCl_2$ herabgesetzte Diurese gesteigert und einmal die durch $BaCl_2$ völlig gehemmte nicht beeinflußt.

Eigene Versuche. Methodik.

Die Versuche wurden wie die Mehrzahl (5) der von Macallum angestellten an Kaninchen durchgeführt, die zum Teil überhaupt nicht, zum Teil mit Urethan (1 g p. kg), einmal mit Morphium narkotisiert waren. Die Lösungen wurden in die jugularis injiziert, der Blutdruck in der carotis gemessen (Hg-Manometer). Zur Registrierung der Harnmenge wurde eine Blasenkanüle eingeführt, die ausfliessenden Tropfen mittelst Tropfenzählers registriert oder die Harnmenge gemessen.

Versuch 1. 23. XI. 05. Kaninchen. 1700 g. Urethannarkose.

Zeit	Harnmenge: Tropfen p. Min.	Harnmenge: Menge p. Min.	Mittlerer Blutdruck mm	Bemerkungen
6 Uhr 10	1		76	
6 Uhr 14—16	—		—	40 cc 1/8 N. NaCl
6 Uhr 17	14	0,35	90	
6 Uhr 18	12		—	
6 Uhr 20	—		—	
6 Uhr 22—23	—		—	50 cc 1/8 N. NaCl
6 Uhr 25	10		—	
6 Uhr 27	4	0,65	110	
6 Uhr 28	4		—	
6 Uhr 30	6		—	
6 Uhr 32—33	—	—	—	20 cc 7/8 N. NaCl
6 Uhr 30—35	60	3,00	110	
6 Uhr 35	—	—	—	10 cc 1/4 N. $CaCl_2$
6 Uhr 36	—	—	40	
6 Uhr 35—40	12	0,70	90	
6 Uhr 40	—	—	—	10 cc 1/8 N. $CaCl_2$, der Druck fällt zur Abscisse

Die Injektion von 10 cc 1/8 N $CaCl_2$ bewirkt ein vorübergehendes sehr tiefes Sinken des Blutdruckes und, damit wohl zusammenhängend, der vorher excessiv gesteigerten Diurese, die übrigens immer noch eine ansehnliche Höhe behielt.

Versuch 2. 27. XI. 05. Kaninchen. 1600 g. Ohne Narkose.
Lösung A: Normale NaCl. B: 7 Teile Norm. NaCl, 1 Teil Norm. $CaCl_2$.

Zeit	Harnmenge	Blutdruck	Bemerkungen
5 Uhr 30			10 cc A
5 Uhr 30—35	4,5 } 7,6	190	
5 Uhr 35—40	3,1 }	100	
5 Uhr 40			10 cc B
5 Uhr 40—45	1,0 } 4,3	80	
5 Uhr 45—50	3,3 }	90	
5 Uhr 50			10 cc A
5 Uhr 50—55	6,2 } 9,7	100	
5 Uhr 55—60	3,5 }	95	
6 Uhr			10 cc B; Blutdruck sinkt zur Abscisse. Tier stirbt.

In diesem Versuch wurde der Gleichmäßigkeit halber $CaCl_2$ mit dem NaCl aequimolecular eingeführt. Auch hier wieder bewirkte die Ca-Injektion eine sich über 5 Minuten erstreckende Blutdrucksenkung und entsprechend Herabgehen der Harnmenge während dieser Periode. Mit dem Blutdruck hob sich diese wieder auf die gleiche Höhe wie nach NaCl-Injektion allein. Da auch dies Tier infolge der zweiten Ca-Injection starb, wurden nunmehr nur noch größere Tiere zu den Versuchen angewandt.

Versuch 3.

24. XI. 05. Kaninchen 3,1 kg. Urethannarkose.

Lösung A: 7 Tl. norm. NaCl 1 Tl. aq. dest.
„ B: 7 Tl. norm NaCl 1 Tl. norm. $CaCl_2$.

Zeit	Harnmenge in 10 Min.		Blutdruck	Bemerkungen
4 Uhr 3	—		—	10 cc A
4 Uhr 3—13	2,5		115	
4 Uhr 13	—		—	10 cc B
4 Uhr 13—18	3,5	4,5	110	
4 Uhr 18—23	1,0			
4 Uhr 23	—		—	10 cc A
4 Uhr 23—28	2,5	3,25	125	
4 Uhr 28—33	0,75			
4 Uhr 33	—		—	10 cc B
4 Uhr 33—38	5,0	6,0	115	
4 Uhr 38—43	1,0			
4 Uhr 43	—		—	10 cc A
4 Uhr 43—48	1,8	2,8	110	
4 Uhr 48—53	1,0			
4 Uhr 53	—		—	10 cc B
4 Uhr 53—58	3,3	5,1	100	
4 Uhr 58—63	1,8			
5 Uhr 3	—		—	10 cc A
5 Uhr 3—8	1,5	1,8	80	
5 Uhr 8—13	0,3			

Die in diesem Versuch auf die Hälfte pro Kilo herabgesetzte Calciummenge reichte nicht aus, den Blutdruck herabzusetzen. Infolgedessen kam es auch zu keinem Abfall der Diurese, vielmehr war diese entsprechend der höheren Konzentration der $CaCl_2$-NaCl-Lösung den NaCl-Perioden gegenüber sogar regelmäßig und deutlich gesteigert, woraus hervorgeht, daß die Calciumsalze dem Kochsalz ceteris paribus gleichwertige Diuretica sind.

Auch im folgenden Vers. 4 (s. S. 33) kam es nicht zu Blutdrucksenkung, aber auch nicht zu einer Diuresehemmung durch Calcium. Betreffend die vergleichende diuretische Wirksamkeit scheint aus dem ersten Teil des Versuches eine etwas stärkere Wirkung der NaCl-Lösung sich zu ergeben. Im weiteren Verlauf des Versuchs dreht sich allerdings dies Verhältnis.

Versuch 4. 28. XI. 05. Kaninchen 3,5 kg. Keine Narkose.

A: Norm NaCl. B: 7 Tl. Norm NaCl, 1 Tl. Norm $CaCl_2$. C: 6 Tl. Norm NaCl, 2 Tl. Norm $CaCl_2$, D: 5 Tl. Norm NaC, 3 Tl. Norm $CaCl_2$.

Zeit	Harnmenge		Blutdruck	Bemerkungen
4 Uhr 25—30	0,2	0,4	100	4 Uhr 25 10 cc A
4 Uhr 30—35	0,2			
4 Uhr 35—40	13,3	18,8	120	4 Uhr 35 10 cc B
4 Uhr 40—45	5,5			
4 Uhr 45—50	18,0	24,8	110	4 Uhr 45 10 cc A
4 Uhr 50—55	6,8			
4 Uhr 55—60	12,7	23,4	120	4 Uhr 55 10 cc B
5 Uhr 0—5	10,7			
5 Uhr 5—10	19,5	27,3	120	5 Uhr 5 10 cc A
5 Uhr 10—15	7,8			
5 Uhr 15—18	2,5			
5 Uhr 18—23	15,0	24,5	140	5 Uhr 18 10 cc B
5 Uhr 23—28	9,5			
5 Uhr 28—33	18,2	28,6	130	5 Uhr 28 10 cc A
5 Uhr 33—38	10,4			
5 Uhr 38—43	17,6	26,6	120	5 Uhr 38 10 cc B
5 Uhr 43—48	9,0			
5 Uhr 48—53	13,7	21,2	125	5 Uhr 48 10 cc A
5 Uhr 53—58	7,5			
5 Uhr 58—63	13,5	25,7	120	5 Uhr 58 10 cc B
6 Uhr 3—8	12,2			
6 Uhr 8—13	16,3	23,1	120	6 Uhr 8 10 cc A
6 Uhr 13—18	6,8			
6 Uhr 18—23	6,8	17,8	120	6 Uhr 18 10 cc C
6 Uhr 23—28	11,0			
6 Uhr 28—33		19,5	120	6 Uhr 28 10 cc A
6 Uhr 33—38				
6 Uhr 38—43	7,0	10	120	6 Uhr 38 —
6 Uhr 43—48	3,0			
6 Uhr 48	—			6 Uhr 48 10 cc D Tier stirbt.

Zusammenfassung.

1. Calciumchlorid, in die Blutbahn gebracht, ist vermöge seiner Salzwirkung ein Diureticum; die Stärke seiner Wirkung ist der des Kochsalzes annähernd gleich.

2. Seine diuretische Wirkung tritt regelmäßig in die Erscheinung, wofern nicht Gaben gereicht werden, die infolge der allgemeinen Zirkulationswirkung des Calciums eine Blutdrucksenkung bewirken. Nur auf diese ist die unter Umständen zu beobachtende Diurese-hemmung zu beziehen.

Literaturverzeichnis.

1) Macallum, Amer. journ. of physiol., Bd. 10, S. 101 und S. 259, 1904.
2) Loeb, Pflügers Arch., Bd. 91, S. 248, 1902.
3) Macallum, Journ. of exper. Zoology, Bd. 1, S. 179, 1904.

IV.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.)

Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie des autonomen Nervensystems.

I. Mitteilung über die Wirkung der Nitrite und des Atropins.

Von

A. Fröhlich und O. Loewi.

(Mit 5 Kurven).

A priori sollte man annehmen, daß Organe mit gleicher Funktion wie z. B. die kleineren Blutgefäße auch gleichen chemischen Aufbau haben, entsprechend also auch durch die gleichen Gifte angegriffen werden. Das ist aber keineswegs immer der Fall. Untersuchungen namentlich der allerletzten Zeit haben vielmehr gelehrt, daß z. B. weit eher die Gleichheit der Innervation als die Gleichheit der Funktion die Reaktion von Organen dem gleichen Gift gegenüber bestimmt. Als Beispiel sei angeführt, daß das Adrenalin ausschließlich auf sympathisch innervierte glatte Muskeln (Elliott) (1) wirkt. Das bedeutet, daß die Innervation den Chemismus eines Organs modifiziert. Diese funktionell chemische Organdifferenzierung lernen wir aber auf keine andere Weise als durch die Anwendung von Giften kennen. Darnach erscheint es genügend gerechtfertigt und wünschenswert systematische Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit verschieden innervierter Organssysteme durch Gifte anzustelen.

Nachdem wir in einer früheren Mitteilung (2) festgestellt hatten, daß die Nitrite den Effekt der Reizung der vasodilatierenden Chordafasern aufheben, machten wir uns nunmehr die Prüfung zur Aufgabe, ob diese Wirkung eine vereinzelte sei oder ob die Nitrite vielleicht in gleicher Weise auch andere oder sämtliche Nerven des gleichen (autonomen) Systems beeinflussen, die der gleichen Funktion (Hemmung) dienen. An diese Möglichkeit war zu denken, nachdem Dale (3) bei Untersuchung der Wirkung des Ergotoxins gefunden hatte, daß dies nicht allein ausschließlich sympathisch innervierte Gebilde lähmt sondern von diesen wieder nur solche, deren Funktion „Förderung“ ist.

Bevor wir nun zu der Wiedergabe der eigenen Versuche über gehen, scheint es uns unerläßlich zu deren besserem Verständnis einige orientierende Bemerkungen über die autonome Innervation vorauszuschicken.

Das vegetative Nervensystem im weiteren Sinne beherrscht sämtliche vegetativen bezw. der Willkür entzogenen Organe. Innerhalb dieses vegetativen Nervensystems haben wir aus entwicklungsgeschichtlichen, anatomischen und physiologischen Gründen wiederum zwei Systeme zu trennen:

1. Das autonome System im engeren Sinne, das sich aus einem cranialen und einem sacralen Anteil zusammensetzt. Die Fasern des ersteren entspringen aus Mittelgehirn und verlängertem Mark, die des letzteren aus dem Sacralteil des Rückenmarks.

2. Das sympathische System im engeren Sinne; seine Fasern entspringen zwischen erstem Thoracalsegment bis viertem Lumbarsegment aus dem Rückenmark.

Es hat sich nun gezeigt, daß fast alle vegetativen Organe sowohl vom sympathischen als vom autonomen System Fasern erhalten, ohne daß der Zweck dieser Anordnung bisher durchsichtig wäre; denn die Innervation durch die Fasern beider Systeme dient nicht nur, wie man anfangs glaubte, verschiedenen Funktionen, ist wenigstens nicht ausschließlich antagonistisch, indem etwa das eine System nur fördernde [1]), das andere nur hemmende Fasern zum gleichen Organ schickt, vielmehr hat sich häufig genug herausgestellt, daß beide Systeme scheinbar der gleichen Funktion dienende Fasern zum gleichen Organ entsenden. So kommt es zu einer sehr vielfältigen Innervation und je weiter wir in ihrer Erkenntnis vordringen, desto reichlichere Nervenversorgung stellt sich heraus. So kennen wir bereits Organe, die, wie z. B. die Gefäße der Speicheldrüse, eine vierfache Innervation erhalten, nämlich

1. autonom hemmende,
2. „ fördernde,
3. sympathisch hemmende,
4. „ fördernde.

Ein weiteres Eindringen wird vielleicht noch zeigen, daß die verschiedenen Nerven verschiedene Anteile der Organe versorgen; dafür spricht, daß sich vierfache Innervation ausschließlich an kompli-

1) Unter fördernden Fasern verstehen wir den von den Engländern eingeführten Bezeichnungen folgend solche, durch deren Reizung eine Aktion ausgelöst wird z. B. Kontraktion, Sekretion; unter hemmenden das Umgekehrte.

zierten Organen, wie Gefäßen, Hohlorganen etc. bisher hat nachweisen lassen, während einfach gebaute Organe nur eine doppelte Innervation zeigen (z. B. Musculus Retractor penis).

Nach diesen Vorbemerkungen gehen wir zur Wiedergabe unserer eigenen Versuche über, in denen wir den Einfluß der Nitrite und des Atropins prüften auf den Effekt der Reizung

a) sympathisch fördernder Nerven,
b) „ hemmender „
c) autonom fördernder „
d) „ hemmender „

Es ist selbstverständlich unmöglich die Funktion sämtlicher Nerven zu prüfen. Wir beschränkten uns zunächst auf die Prüfung solcher, deren Reizeffekt unter allen Umständen konstant ist. Aus diesem Grunde unterließen wir insbesondere die eingehende Prüfung der zum Verdauungskanal ziehenden Nerven, über deren physiologische Funktion sich die Anschauungen der verschiedenen Forscher noch vielfach widersprechen.

A. Einfluß der Nitrite auf den Erfolg der Reizung autonomer Nerven.

I. Sympathische Förderungsnerven.

1. u. 2. Förderungsfasern für Nickhaut und Dilatator Pupillae.

Versuch 1. 12. XII. 06.

Katze. Äthernarkose. Künstl. Respiration. Halssympathicus mit Ludwigscher Electrode armirt.

9 Uhr. Symp. Reiz. R. A. 34. Nickhaut retrahiert, Pupille erweitert.
9 Uhr 4. **10 mg Natr. nitros (1 Proz.) intravenös.**
9 Uhr 6. Symp. Reiz. R. A. 34. Nickhaut retrahiert; Pupille erweitert.
9 Uhr 15. Symp. Reiz. R. A. 34. Nickhaut retrahiert; Pupille erweitert.
9 Uhr 16. **14 mg Natr. nitros (1 Proz.) intravenös.**
9 Uhr 20. Symp. Reiz. A. 34. Nickhaut retrahiert; Pupille erweitert.

Ergebnis.

Durch Injektion von 50 mg Natr. nitros. wurde die Reizbarkeit des Halssympathicus nicht geändert.

3. Förderungsfasern der Zungengefäße.

Versuch 2. 21. VI. 06.

Hund decerebriert. Curare. Künstl. Respiration. Reizung des linken Halssympathicus macht deutlichste Vasokonstriktion der Zungenoberfläche (Inspektion); der Effekt bleibt nach intravenöser Injektion von 100 mg Natr. nitros. unverändert.

4. u. 5. Förderungsfasern des M. retractor penis und der Blase.

Versuch 3. 23. VI. 06.

Hund. Morphin, Äther, Curare, künstl. Respir. Retractor penis in üblicher Weise freipräpariert, das distale Ende mit Häkchen zur Schreibung verbunden; die Blase mit Kanüle versehen und zur Schreibung mit Pistonrecorder verbunden.

Hypogastricusreizung: starke Kontraktion des M. retractor,
Kontraktion des Blasenhalses.

Nach Injektion von 100 mg Natr. nitros. tritt keine Änderung des Reizeffektes ein.

Das gleiche ergaben zwei weitere Versuche.

6. u. 7. Förderungsnerven der Speicheldrüse und ihrer Gefäße.

Versuch 4. 17. XII. 06.

Katze. Decerebriert. Ätherisiert. In den Ausführungsgang und in die Drüsenvene wurden in bekannter Weise Kanülen eingelegt.

Nach 100 mg Natr. nitros. ließ sich durch Reizung des Sympathicus noch sowohl Speichelsekretion als auch Vasokonstriktion erzielen. (Gleichzeitig trat bei Chordareizung Vasokonstriktion ein.)

Fügen wir den von S. Mayer und Friedrich (ds. Arch. Bd. 5) erbrachten Nachweis hinzu, daß selbst bei intensiver Amylnitritvergiftung die vasokonstriktorische Wirkung der Splanchnicusreizung erhalten bleibt, so kommen wir zu dem Schluß, daß die Nitrite keinerlei Einfluß auf sympathische Förderungsnerven besitzen.

II. Sympathische Hemmungsnerven.

1. Hemmungsfasern der Wangengefäße.

In dem oben angeführten Versuch 3 trat bei Reizung des Halssympathicus deutlich Gefäßerweiterung in der Wangenschleimhaut auf; diese ließ sich ebenso auch nach Injektion von 100 mg Natr. nitr. erzielen.

2. Hemmungsfasern der Blase.

Versuch 6. 19. XII. 06.

Katze. Decerebriert. Künstl. Respiration. Blasenkanüle. Pistonrecorderschreibung. Die nach Hypogastricusreizung eintretende Erschlaffung der Blase und des Rectums wurde durch Injection von 20 mg Natr. nitros. nicht beeinträchtigt. Hiernach werden auch die sympathischen Hemmungsnerven in ihrer Wirkung durch Nitrite nicht beeinträchtigt.

III. Autonome Förderungsnerven.

1. Förderungsfasern für die Wangenschleimhautgefäße.

Versuch 7. Reizung des Nerv. lingualis führte in Versuch 3 (s. o. S. 36) zu deutlicher Vasokonstriktion der Wangenschleimhaut, die durch Injektion von 100 mg Natr. nitros. unbeeinflußt blieb.

2. u. 3. Förderungsfasern der Blase.

Versuch 8. In zahlreichen w. u. (sub IV) mitgeteilten Versuchen kontrahierte sich regelmäßig bei Pelvicusreizung die Blase nach Nitritvergiftung zu einer Zeit, da die Pelvicuswirkung auf die Penisgefäße und den Retractor längst versagt hatte.

4. u. 5. Förderungsfasern der Speicheldrüse und ihrer Gefäße.

Es wurde bereits früher mitgeteilt, daß die Speichelsekretion bei Chordareizung nach Nitritvergiftung regelmäßig eintrat. Die Chordakonstriktorenfasern gar wurden erst durch die Anwendung von Nitrit entdeckt.

Darnach sind die Nitrite auch ohne Wirkung auf die autonomen Förderungsnerven.

IV. Autonome Hemmungsfasern.

1. Hemmungsfasern für die Gefäße der Zungenschleimhaut.

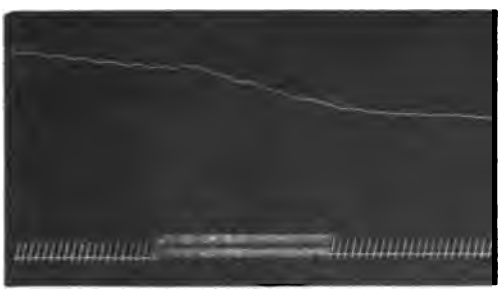
Versuch 9. In dem nun mehrfach zitierten Versuch I, 3 trat bei Lingualisreizung deutliche Rötung der Zungenoberfläche ein. Nach Vergiftung mit 100 mg Natrium nitros. blieb diese Rötung — im Gegensatz zu der bei Sympathicusreizung deutlich bleibenden der Wange — völlig aus. Eher schien die Zunge etwas blasser zu werden, was im Sinn einer Reizung erst unter Nitritwirkung in die Erscheinung tretender autonomer Vasokonstriktion sprechen könnte.

2. Hemmungsfasern für die Gefäße der Speicheldrüse.

Die Lähmung dieser Fasern durch Nitrite wurde in einer früheren Arbeit (2) demonstriert.

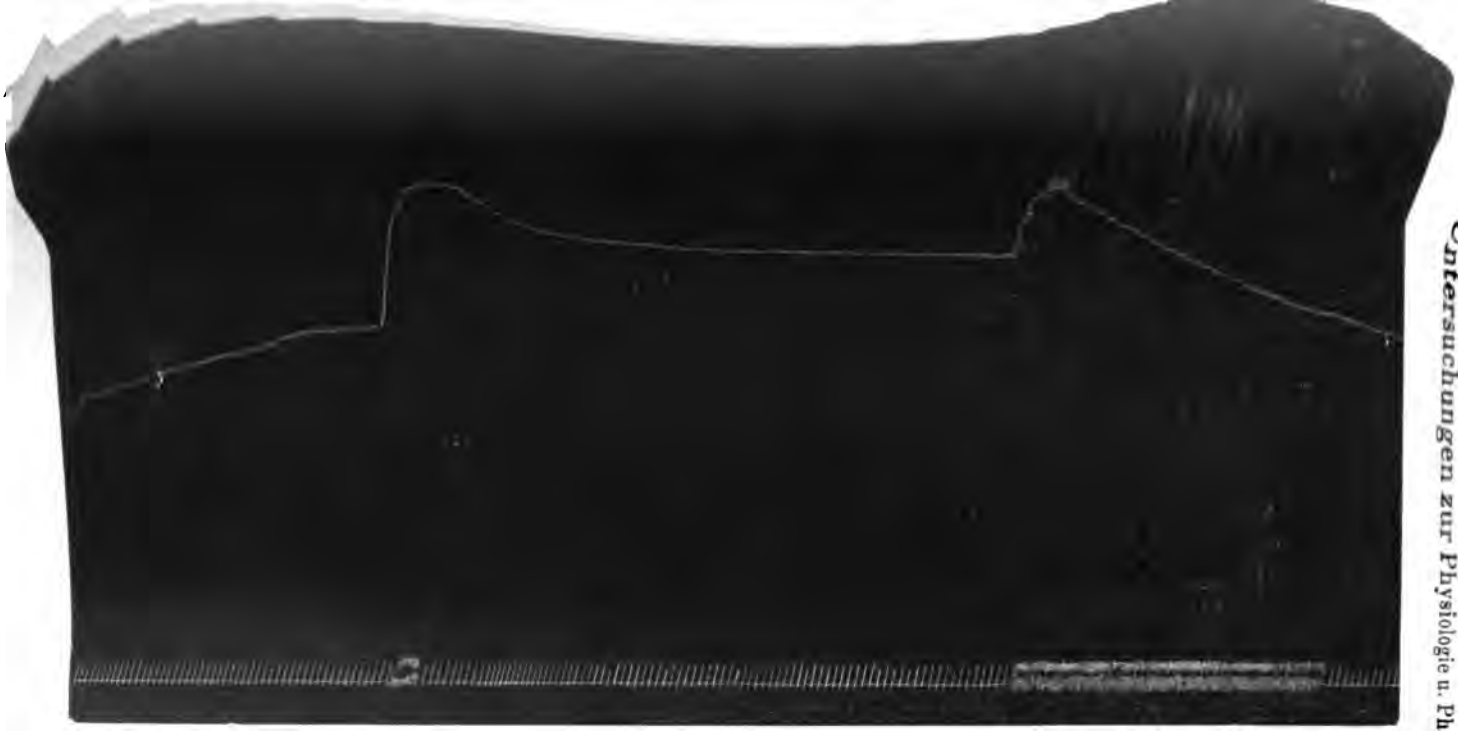
3. Hemmungsfasern des Retractor penis.

Die Erschlaffung des Retractor penis bei Reizung des Nerv. pelvicus wurde von Langley und Anderson (4) beschrieben (Abbildung einer Erschlaffungscurve bei Starling (5).



Curve I.
Hund: Erschlaffung des Retractor penis bei Reizung des N. pelvicus.

Versuch 10. Wir hakten den Retractor penis an und leiteten vom Häkchen einen Faden über Rollen zur Hebelschreibung. Reizten wir nunmehr den Pelvicus, so trat zwar sicher eine Verlängerung ein (s. Curve I), sie war aber zu geringfügig, als daß wir nach Nitritvergiftung einen Unterschied hätten feststellen können. Deshalb wandten wir eine andere Methode an, darin bestehend, daß wir den Effekt einer kombinierten Pudicus-Pelvicusreizung vor und nach der Vergiftung mit einander verglichen: reizt man den Pudicus allein, so verkürzt sich momentan der Retractor, um dann langsam



A B

Curve II.

Hund: Retractor penis. A Reizung des N. pudicus.
B Gleichzeitige Reizung des N. pudicus und N. pelvicus vor Natrium nitrosum-Vergiftung.

wieder sich zu entspannen; hierbei erreicht er aber nicht wieder die frühere Länge, sondern es bleibt regelmäßig ein Verkürzungsrückstand (s. Curve II A und IIa A). Reizt man dagegen Pudicus und Pelvicus gleichzeitig, so ändert sich die Erscheinung folgendermaßen (s. Curve II B und IIa B):

Hund: Retraktor penis. Nach Injektion von Natr. nitrosum. Curve III. A. Reizung des N. pudicus. B. Gleichzeitige Reizung des N. pudicus und N. pelvicus.

1. ist die Kontraktion geringfügiger wie früher,
2. fällt die Erschlaffungscurve steiler ab,
3. bleibt nicht nur kein Verkürzungsrückstand, sondern die Curve sinkt unter den Fußpunkt vor der Reizung.

Vergifteten wir nun mit Natr. nitros., so war nach wenigen Minuten die charakteristische Differenz zwischen Pudicus einer- und Pudicus-Pelvicusreizung andrerseits verschwunden und keine Möglichkeit mehr, den Effekt der einfachen Pudicusreizung von dem der letzteren zu unterscheiden: die Pelvicusfunktion war ausgeschaltet (S. Curve III A und B).

In einem Versuch war nach Natr. nitros. als Effekt der Pelvicusreizung eine geringfügige Kontraktion des Retractors sichtbar.

4. Hemmungsfasern für die Penisgefäße.

Versuch 11. 14. XI. 06.

Hund. Äther. Decerebration. Curare. Linker Pelvicus auf Elektrode. Kanüle in der Vena dorsalis penis.

Eingriff	Tropfenfolge in 30 sec.
norm.	4.3
Pelv. R. RA 10	25
norm.	11.5.4
Pelv. R. A 10	16
norm.	6.5
Pelv. R. A. 10	24
norm.	7.4
0,1 g Natr. nitros.	

Fortsetzung Eingriff	Tropfenf. i. 30 sec
norm.	2
Pelv. R.	3
norm.	2
Pelv. R.	0
norm.	4.2
Pelv. R.	6
norm.	2.3
Pelv. R.	10

Fortsetzung Eingriff	Tropfenf. i. 30 sec.
0,1 g Natr. nitr.	
norm.	2
Pelv. R.	6
norm.	1
Pelv.	6
norm.	1
Pelv.	0

Den gleichen Erfolg von Natr. nitros., nämlich erst völliges Versiegen des Blutflusses infolge Erigensreizung, das allmählich nur in eine sehr starke Abschwächung der normalen Erigensreizwirkung überging, beobachteten wir noch in 2 weiteren Versuchen, wo wir statt eine Kanüle einzuführen, den Penis nur leicht scarifiziert hatten. Hier trat normaliter nach Pelvicusreizung eine starke Blutung ein. Nach der Vergiftung stockte sogar der ohne Reizung bestehende Blutausfluß, um dann allmählich bei der Reizung wieder stärker zu werden.

Darnach lähmen die Nitrite mindestens vorübergehend die durch Pelvicusreizung erzielbare Vasodilatation.

Das anfängliche Stocken der Durchblutung nach der Vergiftung kann nur so gedeutet werden, daß der Pelvicus auch konstriktorische Fasern hält, die normaliter verdeckt, erst durch Nitritvergiftung, also Dilatatorenlähmung in Erscheinung gebracht werden.

Anmerkung. Während nach diesen Versuchen der Einfluß auf die Vasodilatatoren des Penis vorübergehend war, stellten wir in sämtlichen Versuchen fest, daß die bei Pelvicusreizung regelmäßige und sehr deutliche Erektion und Hebung des Penis nach Nitritzufuhr völlig aufhörte, und auch dann nicht mehr eintrat, wenn die Erigensreizung wieder zu gesteigerter Durchblutung führte.

Einmal beobachteten wir, daß nach der Vergiftung der Penis während der Reizung sich deutlich zurückzog.

5. Hemmungsfasern der Cardia.

Bereits Openchowski (6), später Langley (7) fanden, daß Reizung des peripheren Vagusstumpfes die Cardia öffnet. Langley sah diese Öffnung besonders gut nach vorgängiger Atropinisierung behufs Ausschaltung der quergestreiften Oesophagusfasern.

Wir gingen nicht mit besonderem Vertrauen an diese Versuche heran, da wir wissen, daß dem Nitrit außer der Wirkung, von der diese Arbeit handelt, noch eine davon ganz unabhängige zukommt auf den peripheren Tonus glatter Muskulatur, die sich z. B. darin

äußert, daß durch Nitrite die Adrenalinwirkung auf die Blutgefäße aufgehoben wird.

Kommt nun dem Nitrit eine analoge tonusherabsetzende Wirkung auch an der Cardia zu, so kann dadurch leicht eine andere Wirkung verdeckt werden. Das ist nun, wie wir sehen werden, in der Tat der Fall. Wenn wir von 7 angestellten Versuchen trotzdem 3 mitteilen, so geschieht dies, weil trotz der eben genannten Wirkung aus ihnen eine lähmende Wirkung auf die hemmende Vagusendigung mit großer Wahrscheinlichkeit sich herauslesen läßt.

Die Versuche wurden sämtlich an Kaninchen ausgeführt, in deren Oesophagus nach Langley's Vorgang eine mit NaCl-Lösung gefüllte Kanüle bis zur Cardia eingebunden war. Beide Vagi waren durchschnitten, der linke mit Elektrode armiert. Das Abdomen blieb uneröffnet.

Versuch 12. 20. XI. 06.
Äthernarkose. Curare. Künstl. Resp.

Fortsetzung.

Zeit	Reizart	Tonus cm Wassersäule	Reizeffekt	Eingriff	Zeit	Reizart	Tonus cm Wassersäule	Reizeffekt	Eingriff
4.22		27—28			4.55		29—30		
4.23	R.A. 25		Anstieg		4.56	R.A. 20		0	
4.25	R.A. 22		"		4.58		24—25		
4.26				Curare	4.59	R.A. 20		Einfliessen bis 30	
4.27		22—23			5.00		21—22		
4.28	R.A. 20		Einfliessen						0,02 g Natr. nitros.
4.30		17—18			5.2				
4.31	R.A. 25		0		5.2		38		
4.32	R.A. 20		Einfliessen		5.4		30—31		
4.34		11—12			5.5	R.A. 18		Einfliessen	
4.35	R.A. 20		Einfliessen		5.6		31—32		
4.36		14—15			5.7	R.A. 18		Einfliessen	
4.37				0,02 g Natr. nitros.	5.10		30—31		
4.37		38			5.11				0,05 g Natr. nitros.
4.38		24—25							
4.41	R.A. 20		Einfliessen		5.11		38		
4.44		29—30			5.12		34		
4.47				0,02 g Natr. nitros.	5.17	R.A. 12		0	
					5.22		30—31		
4.47		38			5.23	R.A. 12		0	
4.50		29—30			5.30	R.A. 12		0	
4.51	R.A. 20		Einfliessen		5.32		25—26		
					5.34	R.A. 10		0	

Der Cardiatonus war während des Versuches nicht völlig konstant. Regelmäßig schien, wie auch in anderen Versuchen, Vagusreizung ihn zu beeinflussen derart, daß nach jeder Reizung die Cardia mehr Druck aushielt. Als primäre Folge jeder Nitritdarreichung ergab sich in diesem und anderen Versuchen ausnahmslos ein momentanes Sinken des Cardiatonus, der sich dann aber wieder hob, ohne doch den früheren Zustand wieder zu erreichen.

Wurde nun nach der zweiten Gabe von 0,02 g der Vagus gereizt, so trat einige Zeit nach der Injektion zuerst überhaupt keine, dann eine schwache, schließlich eine komplette Cardiahemmung auf. Es war also mindestens vorübergehend der hemmende Vaguseffekt aufgehoben. Durch 0,05 g Natr. nitros. wurde er dauernd beseitigt.

Versuch 13. 20. XI. 06.
Kaninchen. Äthernarkose. Curare. Tracheotomie.

Zeit	Tonus cm Wassersäule	Reizart	Reizeffekt	Eingriff
10.50	32—33			
10.51		R. A. 22	Einfliessen	
10.55	29			
10.56		R. A. 25	Einfliessen	
10.57	22			
11.4	25—26			
11.5				0,01 g Natr. nitros.
11.5	31—32			
11.10		R. A. 20	Anstieg, dann Einfliessen	
11.12	26—28			
11.13		R. A. 22	„ „ „	
11.14	26—28			
11.15				0,02 g Natr. nitros
11.15	35—36			
11.17	26—28			
11.18	-	R. A. 22	„ „ „	
11.22	25—26			
11.24		R. A. 22	0	
11.26		R. A. 20	Einfliessen bis 32	
11.30	25—26			
11.31				10 mg Atropin.
11.31				Cardia undicht.

Dieser Versuch ist im wesentlichen dem vorigen analog verlaufen. Als Wirkung der ersten Natr. nitros.-Gabe trat jetzt bei Vaguswirkung zuerst Konstriktion vor der Dilatation in die Erscheinung, was sich zwanglos als Abschwächung der dilatierenden Wirkung, die vor Natr. nitr. die einzige Folge der Vagusreizung war, auffassen läßt.

Eine deutliche Lähmung der Hemmungswirkung tritt aber erst nach der zweiten Natr. nitros.-Gabe ein. Daß nach Atropin die Cardia undicht wurde, ist auf die Kombination dieses Giftes mit Natr. nitros. zu beziehen. Nach Atropin allein bleibt der Cardiatonus bestehen, entweder infolge sympathischen oder Eigentonus. Hat nun Natr. nitros. schon vorher den Tonus gelähmt, so muß jetzt die Cardia durchlässig werden, was dafür spricht, daß Atropin den autonomen Tonus lähmt.

Versuch 14. 21. XI. 06.
Aethernarkose.
10.40 Tonus: 10—11, Vagusreiz. R.A. 18: Einfließen.
10.42 sensible Reizung: völliges Einfließen.
10.43 Tonus: 18—20.
10.50 0,1 g Natr. nitros: völliges Einfließen.
11.5 Tonus: 18—20.
11.8 Vagusreiz. R.A. 28. Kein Effekt.
11.10 5 mg Atropin: Tonus verloren.

Also auch hier bleibt die hemmende Vaguswirkung nach Natr. nitros.-Vergiftung aus.

In vier weiteren Versuchen, in denen vorgängig 5—10 mg Atropin war gegeben worden, trat nach 0,02 g Natr. nitr. eine Änderung nicht ein, nach 0,05 g, also der Dose, die sich in den obigen Versuchen als allein wirksam ergeben hatte, ging der Tonus völlig verloren.

6. Hemmungsfasern der Nickhaut.

Für die Nickhaut ist bisher lediglich sympathische Innervation bekannt: bei Reizung des Halssympathicus retrahirt sie sich, bei Durchschneidung desselben schiebt sie sich vor. Eine durch Nervenreizung bedingte Vorschiebung als direkte Folge der Reizung wird einerseits geleugnet (Lewandowsky) (8), andrerseits angenommen (Elliott) (1). Wohl ist es bekannt, daß die Nickhaut bei Abducensreizung vorgeschoben wird, jedoch gilt dies als passiver Vorgang, dadurch herbeigeführt, daß das Auge sich dreht und nach hinten gezogen wird; dadurch muß natürlich bei gleichbleibendem Nickhauttonus von dieser ein größeres Stück sichtbar werden, was eine aktive Protrusion vortäuschen könnte.

Wir haben aber Anhaltspunkte dafür gewonnen, daß Reizung des Abducens eine direkte Wirkung auf die Nickhaut ausübt.

Versuch 15. 14. XII. 06.

Katze, Aether, Decerebration, künstl. Atmung, Großhirnexstirpation, intrakranielle Abducensreizung.

Erfolg: Lateralwendung und Einziehung des Auges und scheinbar von dieser unabhängig, Protrusion der Nickhaut. 0,02 g Natr. nitr.: keine Änderung des Reizeffektes. 2 mg Curare: nach Abduzensreizung ist weder Einziehung noch Drehung des Auges wahrzunehmen, trotzdem starke Protrusion der Nickhaut. 0,04 g Natr. nitr.: Keine Protrusion der Nickhaut mehr.

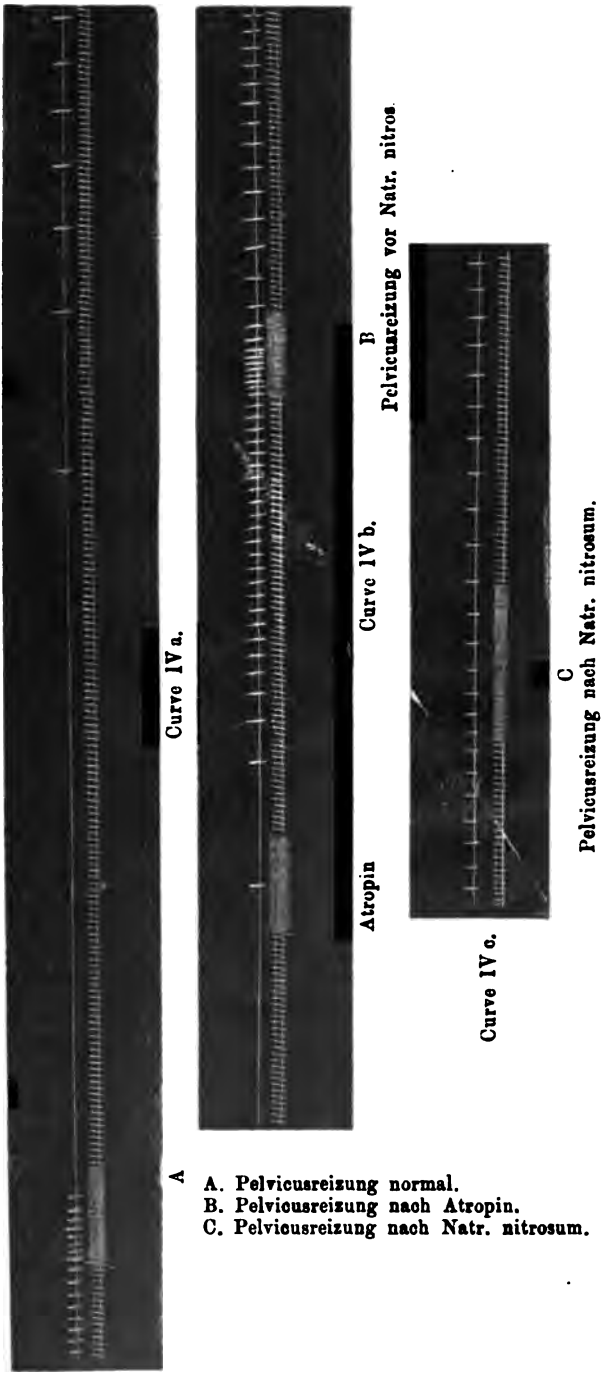
Versuch 16. 13. XII. 06.

Katze, Aether, Decerebration, linkerseits wird der Nervus abducens intrakraniell gereizt. Reizung dieses Nerven verursacht Lateralwendung und Einziehung des Bulbus und — von dieser wieder scheinbar unabhängig — Protrusion der Nickhaut. Diese gleitet

über die Cornea lateralwärts, ohne daß sie von den zitternden, ruckweisen Bewegungen des Bulbus mitgenommen wird.

Dann Injektion von 10 mg Natrium nitrosum intravenös. Bei der ersten auf die Injektion folgenden Abducensreizung wird die Nickhaut noch stärker vorgeschoben, bei der zweiten und allen folgenden Reizungen jedoch werden nur die Bulbusbewegungen also Lateralwendung und Einziehung des Bulbus ohne Beteiligung der Nickhaut beobachtet.

Die beiden Versuche sprechen durchaus zu Gunsten der Existenz einer direkten autonomen Nickhauthemmung: im ersten Versuche beobachteten wir Protrusion am curarisierten Tier, dessen Bulbus also nachweislich sich nicht bewegte. Erst nach Injektion von



A. Pelvicusreizung normal.
B. Pelvicusreizung nach Atropin.
C. Pelvicusreizung nach Natr. nitrosum.

Natr. nitros. hörte sie auf. Im zweiten Versuch trat sie nach Natr. nitrosum trotz weitergehender Bulbusbewegungen nicht mehr ein. Die Versuche genügen wohl nicht zur endgültigen Entscheidung der Frage, immerhin machen sie es im höchsten Maße wahrscheinlich, daß im Abducens autonome Hemmungsfasern für die Nickhaut verlaufen, die durch Nitrite auszuschalten sind.

7. Hemmungsfasern des sphincter vesicae.

v. Zeissl (9) beobachtete in Versuchen am Hund, wobei er, um Druck auf den Sphincter auszuschließen, eine breite Kanüle bis oberhalb des Sphincters in die Blase einführte, bei Pelvicusreizung starken Ausfluß aus einer in die Urethra eingeführten Kanüle. Daraus schloß er auf die Existenz eines aktiven, vom Pelvicus innervierten Sphincter-Dilatators. Nur Fagge (10) trat dieser Deutung entgegen, während Wlasow (11), Rehfisch (12) und Elliott (13) sich dieser Ansicht anschlossen. Wir untersuchten den Einfluß des Natr. nitros. auf diese Pelvicuswirkung.

Versuch 17. 7. I. 07.

Hund, Aether, Decerebration.

Weite Kanüle durch eröffnete Blase bis zur Sphinctergegend eingeführt. Registrierung des Wasserausflusses aus der Urethra.

Nach Injektion von 5 mg Atropin träufelt Harn aus der Urethra in regelmäßiger Folge. Bei Pelvicusreizung tritt eine starke Beschleunigung ein. Nach Injektion von 50 mg Natr. nitros. blieb diese Beschleunigung aus, was im Sinn einer Lähmung dieser autonomen Hemmung spricht (vergl. Curve 4 a—c).

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Die Nitrite in Dosen von 10—200 mg ins Blut injiziert sind ohne jeglichen Einfluß auf den Erfolg der Reizung aller von uns untersuchten, sympathischen, sowie aller fördernden autonomen Nervenfasern. Dagegen wird der Erfolg der Reizung sämtlicher untersuchter autonomer hemmender Fasern vorübergehend (Penisgefäße, Cardia) oder dauernd (Zungengefäße, Speicheldrüsengefäße, Retractor, Erektionsmechanismus, Nickhaut, Blasensphincter) aufgehoben.

Wir haben also in den Nitriten Mittel zur selektiven Unterbrechung autonomer, hemmender Nervenimpulse.

Wir konnten ferner durch den solchergestalt herbeigeführten Ausschluß von Antagonisten sonst verdeckte Wirkungen von autonomen Förderern in Erscheinung bringen, mit Sicherheit nur für Speicheldrüsengefäße und Penisgefäße, unsicher für den Retractor.

Ist die Wirkung der Nitrite bedingt durch ihre Blutwirkung?

Da die Nitrite das Oxy Hb verändern, war daran zu denken, ob etwa die von uns beobachteten Wirkungen Folge von partieller Gewebserstickung seien. Dem widersprach allerdings, daß die Änderung in der Nervreaktion in vielen Versuchen schon nach Injektion von so wenig wie 10 mg Natr. nitros. eintrat, einer Dose, nach welcher das Blut seine Farbe nicht merklich änderte. Dem widersprach ferner die Tatsache, daß bei sicher partiell herabgesetzter Gewebeatmung, z. B. bei sehr niedrigem Blutdruck nie die beschriebenen Änderungen der Nerverregbarkeit sich beobachten ließen. Wir stellten trotzdem noch einen Versuch an, wobei wir soviel $NaClO_3$ ins Blut einfließen ließen, bis dies braun floß.

Versuch 18. 4. II. 07.

Katze, Decerebriert. Speicheldrüsen zur Messung des Blutausflusses präpariert.

Es werden nach einander in summa 0,66 g $NaClO_3$ eingeführt: die Chordareizung bewirkte eine in ihrer Größe unveränderte Steigerung des Blutflusses. Dann wurden 0,04 Natr. nitros. injiziert, worauf prompt die inverse Chordawirkung eintrat.

Wir haben darnach keine Anhaltspunkte dafür, daß die Wirkung der Nitrite auf ihrer Blutwirkung beruht.

A. Über den Angriffspunkt der Nitrite.

Sicher ist, daß es sich bei der Lähmung oder Erregbarkeitsherabsetzung durch Nitrite um eine vom Zentralnervensystem unabhängige, also periphere Wirkung handelt. Diese könnte sich auf die Ganglien oder postganglionäre Apparate erstrecken. Aufklärung geben uns in der früheren Mitteilung (2) angeführte Versuche.

Diese lehren uns in Zusammenhang mit allbekannten Erfahrungen Folgendes:

Nikotin lähmt die die vasodilatierenden Chordafasern unterbrechenden Ganglien; Chordareizung nach Nikotinwirkung bewirkt keine Vasodilatation mehr, während postganglionäre Reizung noch wirkt. Es tritt aber bei Chordareizung nach Nikotinwirkung auch keine Vasokonstriktion ein. Es genügt also zu deren Hervorrufung nicht die bloße Ausschaltung der konstriktorischen Ganglien. Es muß demnach Nitrit, nach dessen Anwendung an dem nikotinisierten Tier Vasokonstriktion eintritt, noch peripherer lähmen bez. Erregbarkeit herabsetzen: es wirken also die Nitrite postganglionär.

Dieser Schluß wird noch auf eine andere Weise nämlich durch die Pilocarpinversuche gestützt: Pilocarpin wirkt in der Speichel-

drüse zwar normaliter gefäßerweiternd. Diese Wirkung ist aber nur eine indirekte, nicht bedingt durch Reizung der vasodilatierenden Chordaendigungen (Henderson & Loewi) (14) und läßt sich mittelst Atropin ausschalten. Andererseits reizt Pilocarpin, wie wir in der vorangehenden Mitteilung zeigten, die vasokonstringierenden Chordaendigungen. Wir sollten demnach erwarten, daß Pilocarpin beim normalen atropinisierten Tier Vasokonstriktion bewirkt. Wenn es dies trotzdem nicht tut, so kann das nur daran liegen, daß die vasokonstringierende Wirkung nicht nur verhindert wird durch gleichzeitige Reizung der vasodilatierenden Chordaendigungen (elektrische Chordareizung), sondern auch durch deren normalen Reizzustand oder Tonus, ebenso wie beim hungernden Kaninchen die fördernde Vaguswirkung auf Magen und Darm erst in die Erscheinung tritt nach Ausfall des (durch den Splanchnicus bez. die Nebennieren unterhaltenen) Hemmungstonus (Jacoby) (15). Dieser also muß durch die Nitrite aufgehoben werden. Und da Pilocarpin allenthalben nur peripher wirkt, kann deshalb auch nur die periphere Aufhebung des Antagonistentonus seine Wirkung ermöglichen: es müssen also auch hiernach die Nitrite postganglionär lähmen, und so haben wir die Berechtigung anzunehmen, daß es allenthalben postganglionär lähmt.

B. Einfluß des Atropins auf den Erfolg der Reizung autonomer Nerven.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß das Atropin in Dosen von wenigen mg den Erfolg der Reizung einer großen Reihe von Nerven vereitelt, die dem autonomen System angehören. Eine genauere Durchsicht führt aber zur Erkenntnis, daß nicht alle autonomen, sondern im wesentlichen nur die im engeren Sinne autonomen, also im Gegensatz zu den im engeren Sinne sympathischen durch Atropin beeinflußt werden. Aber auch nicht alle autonomen Nerven werden gelähmt: z. B. von den verschieden funktionierenden Chordafasern nur die sekretorischen, nicht aber die vasodilatierenden (Heidenhain) (16). Dies ließ daran denken, daß, etwa so wie die Nitrite nur die hemmenden, so das Atropin nur die fördernden autonomen Fasern lähme. Daraufhin haben wir nun in gleicher Art wie bei den Nitriten sämtliche bekannte Wirkungen des Atropins einer Durchsicht unterzogen. Wir berücksichtigen dabei nur die spezifische Wirkung kleiner Atropindosen, da große den Blutdruck senken und auch sonst keinerlei spezifische Wirkungen mehr feststellen lassen.

I. Wirkungen des Atropins auf den Erfolg der Reizung sympathischer Nerven.

A. sympathische Förderer.

In bezug auf folgende Wirkungen sind einheitliche Ergebnisse erzielt, so daß eine kurze Übersicht genügt:

Durch Atropin ist nicht beeinträchtigt:

1. Kontraktion des Dilatator pupillae (bei Reizung des Halssympathicus).
2. Kontraktion der Nickhaut (bei Reizung des Halssympathicus).
3. Kontraktion der Speicheldrüsengefäße (bei Reizung des Halssympathicus) (Langley, Heidenhain) (16).
4. Sekretion der Speicheldrüse (bei Reizung des Halssympathicus) [1])
5. Kontraktion der Unterleibsgefäße (bei Reizung des Splanchnicus) (Heidenhain, Langley).
   a) der Milz (Schäfer und Moore) (17)
   b) des Dünndarms (Bunch) (18).
6. Sekretion des Pankreas (bei Reizung des Brustsympathicus) (Modrakowski) (19), Kudrewetzky (28).
7. Kontraktion der Extremitätengefäße (bei Reizung des Ischiadicus), Pick (20).
8. Kontraktion des Uterus (bei Reizung des Hypogastricus), Cushny (21), Langley (22) Röhrig (23).
9. Kontraktion des M. retractor penis (Reizung des N. pudendus (de Zilwa) (24) (eigne Beobachtung).

Durch Atropin wird aufgehoben:

Sekretion der Schweißdrüsen (bei Reizung des Sympathicus, (Langley) (26).

B) sympathische Hemmungen.

Durch Atropin bleibt unbeeinflußt:

1. Erschlaffung der Cardia (beim Kaninchen) bei Reizung des V—X Thoracalnerven (Langley) (29).

Versuch 19. 21. XI. 06.

Kaninchen. Aethernarkose, Tracheotomie. Beide Vagi durchschnitten. Ösophaguscanüle, 20 mg Atropin.

Bei jeder sensiblen Reizung der Bauchhaut fließt der Inhalt der Canüle in den Magen. Darnach wird die sympathische (reflektorische) Cardiahemmung durch Atropin nicht beeinflußt.

2. Erschlaffung der Katzenblase: bei Reizung des Hypogastricus. (Langley und Anderson (37), eigne Beobachtung).
3. Erschlaffung des virginalen Uterus: bei Reizung des Hypogastricus. (Cushny) (21).

---

1) Nur so große Dosen wie 30 mg bei der Katze heben den Reizerfolg auf (Langley, Carlson) (27).

4. Erschlaffung des Colon und Rectum:
   bei Reizung des Hypogastricus bez. Splanchnicocolicus (Langley und Anderson(30), Bayliss und Starling(31). Wir beobachteten diese Erschlaffung noch deutlich am atropinisierten (10 mg) Hund.
5. Hemmung des Dünndarms:
   bei Reizung des Splanchnicus [Jacobj (32), Bayliss und Starling (33)].

Die entgegengesetzten Ergebnisse von Keuchel (34) stehen unseres Erachtens nicht im Widerspruche zu dieser Feststellung. Wir müssen nur berücksichtigen, daß der Erfolg der Nervenreizung auch am unvergifteten Tier je nach dem Zustand der Erregbarkeit des Darmes wechselt: ist letztere sehr gesteigert z. B. durch Asphyxie, so kommt eine Hemmungswirkung nicht oder schwer zustande, weshalb die ersten Untersucher der Splanchnicusfunktion bekanntlich die Hemmungswirkung übersahen. Nun gibt aber Keuchel selbst an, daß Atropin in seinen Versuchen eine starke Erregung des Darmes gesetzt habe. [1])

C) Autonome Förderer.

Zunächst stellen wir die lähmenden Wirkungen des Atropins zusammen.

1. Mittelhirn autonome:
   1. Kontraktion des M. sphincter pupillae (Oculomotoriusreizung).
2. Bulbär autonome:
   1. Sekretion der Speicheldrüsen (Chordareizung).
   2. Konstriktion der Speicheldrüsengefäße (Chordareizung s. folg. Arb.).
   3. Kontraktion der Ösophagus- und Cardiamuskulatur (Reizung des Vagus Langley).
   4. Kontraktion der Magenmuskulatur (Vagusreizung Langley(38), Battelli(39)), Page May (40).
   5. Kontraktion der Bronchialmuskulatur (Vagusreizung Dreser(41) Dixon und Brodie(42)).
   6. Sekretion der Magendrüsen (Vagusreizung).
   7. Sekretion des Pankreas (Vagusreizung: Pawlow (45), Modrakowski).
   8. Kontraktion der Gallblase (Vagusreizung Bainbridge und Dale(44)).
   9. Kontraktion der Dünndarmmuskularis (Vagusreizung Bezold und Bloebaum (47), Jacobj). [2])

---

1) Diese später auch von Hagen (35) und Jacobj beobachtete Erregung ist nicht etwa Symptom eines Ausschlusses der Splanchnicushemmung durch Atropin — nach Splanchnicusausschneidung bleibt der Darm ruhig — vielmehr einer Erregung des Auerbachplexus (Magnus) (36).

2) Die scheinbar widersprechende Angabe von Bayliss und Starling, wonach 30 mg Atropin beim Hund ohne Einfluß auf den Erfolg der Vagusreizung sind, läßt sich möglicherweise — die Versuche selbst sind nicht mitgeteilt — so erklären, daß der Darm in diesen Versuchen besonders stark erregt war; ein solcher Darm ist aber für die vaguslähmende Wirkung des Atropin nicht zugänglich (Bezold und Bloebaum). Die Erregung war vielleicht durch die abnorm große Atropindose selbst gesetzt.

Übrigens geht diese Lähmung der motorischen Vagusfasern durch kleine Atropingaben auch aus einigen Versuchen von Bayliss und Starling hervor:

3. sakral autonome:
   1. Kontraktion des M. recto coccygeus (Pelvicusreizung Langley und Anderson(46), eigne Beobachtung).

Wird sonach der Effekt der Reizung fast aller daraufhin untersuchter autonomer Förderungsnerven durch Atropin vereitelt, so haben wir nunmehr zwei Ausnahmen von dieser scheinbaren Regel zu berühren.

1. Kontraktion der Harnblase (Reizung des Pelvicus). So wenig wie Langley und Anderson(48) ist es uns gelungen durch kleine oder große Atropingaben bei Hund und Katze mehr als bestenfalls eine geringgradige Abschwächung der Pelvicusreizwirkung zu erzielen.

2. Kontraktion des Rectum (Reizung des Pelvicus). Auch die Kontraktion des Rectum wird durch Atropin nicht oder kaum beeinflußt (Langley, eigne Versuche).

Suchen wir nach einer Hypothese zur Erklärung dieser beiden Ausnahmen, so finden wir folgendes:

Blase und Mastdarm sind diejenigen Organe, die dauernd unter dem Einfluß von peripheren Druckreizen stehen. Möglicherweise sind sie daher dauernd so übererregt, daß Atropin so wenig wie am peripher übererregten Dünndarm angreifen kann.

D. Autonome Hemmungen.

Durch Atropin bleibt unbeeinflußt der Erfolg der Reizung:

1. Bulbärer autonomer Nerven:
   1. die Hemmung der Speicheldrüsengefäße (Reizung der Chorda Heidenhain(49));
   2. die Hemmung der Zungengefäße (N. lingualis. Piotrowski(50), eigne Beobachtung);
   3. die Hemmung der Cardia (Langley);
   4. die Hemmung der Magenmuscularis (Langley, Battelli);
   5. die Hemmung der Dünndarm muscularis [1]) (Bayliss und Starling).
2. sakral autonomer Nerven.
   1. die Hemmung der Penisgefäße (N. pelvicus Ostroumoff(52)), Piotrowski(53), Anrep und Czybulski(54), Langley(55));
   2. die Hemmung des Retractor penis (Langley);

wenigstens läßt die Tatsache, daß an derart atropinisierten Tieren erst die zehnte Reizung einen motorischen Effekt erkennen ließ, durchaus die Deutung zu, daß sie bis dahin durch die Atropinwirkung gelähmt und erst nach Abklingen der Atropinwirkung in die Erscheinung trat. Das allmähliche Abklingen der Atropinwirkung läßt sich aus Fig. 24 (bei Bayliss und Starling) ablesen, wo bereits Herzvaguswirkung wieder angedeutet ist.

1) Die von Hallion und Frank (57) behauptete Gefäßerweiterung des Dünndarms als Folge der Vagusreizung wurde schon von Rossbach (58), später von Bunch (59) vermißt; ein einziger Fall, wo sie Bunch in geringem Ausmaße beobachtete, ging mit einer Steigerung des Blutdrucks einher, die Gefäßerweiterung war also passiv.

3. die Hemmung der sphincter ani int. (Langley und Anderson);
4. die Hemmung der glatten Muskulatur der Genitalhaut (Langley).
5. die Hemmung der glatten Analmuskulatur (Langley (46);
6. die Hemmung der Arterien des Rectum und anus (Langley (46).

Zusammenfassung der Wirkungen des Atropins.

Fassen wir noch einmal die Wirkungen des Atropins zusammen:

1. Der Reizerfolg sympathisch fördernder Nerven bleibt durch Atropin unbeeinflußt.
   Ausnahme: Die Sekretion der Schweißdrüsen wird gelähmt.
2. Der Reizerfolg sympathisch hemmender Nerven bleibt durch Atropin unbeeinflußt.
3. Der Reizerfolg autonom fördernder Nerven wird durch Atropin vereitelt.
   Ausnahme: Die Kontraktion von Rectum und Blase bleibt unbeeinflußt.
4. Der Reizerfolg autonom hemmender Nerven bleibt durch Atropin unbeeinflußt.
   Ausnahme: Der Herzvagus wird gelähmt.

Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich, daß die Atropinwirkung fast ausschließlich und regelmäßig auf fördernde autonome Nerven sich erstreckt.

Angriffspunkt des Atropins.

Welcher Art ist die Wirkung des Atropins?

Atropin vereitelt, wenn es überhaupt wirkt, den Erfolg der Reizung autonomer fördernder Nerven. Daraus, daß die Erfolgsorgane, z. B. die Speicheldrüse, auf andere Reize, z. B. den des Sympathicus, noch reagieren, schloß man auch noch in jüngster Zeit, daß nicht die Erfolgsorgane, sondern die „Nervenendigungen“ gelähmt sind. Wenn man unter Lähmung völlige Reaktionslosigkeit versteht und das tut man offenbar, so ist dieser Schluß allerdings zwingend. Umgekehrt aber Erfolgsorganlähmung auszuschließen und Nervenlähmung anzunehmen, weil das Erfolgsorgan nicht gegen alle Reize refraktär, ist unstatthaft. Dieser Begriff „Lähmung“, der den obigen Schlüssen zugrunde liegt, ist zweifellos zu eng gefaßt. Es giebt Zustandsänderungen von Erfolgsorganen, die dieselben nur gegen gewisse aber nicht gegen alle Reize refraktär machen; so ist z. B. der unter dem Einfluß der Splanchnicushemmung stehende Darm gegen Vagus- und Kochsalz-, nicht aber gegen Bariumreiz refraktär und die coffeinermüdeten Nierengefäße reagieren noch auf Harnstoff mit Erweiterung. Sehen wir in diesen Fällen eine scheinbar gleiche Funktion ausfallen oder eintreten je nach der Art des

Reizes, so sehen wir erst recht verschiedene Funktionen des gleichen Erfolgsorgans sich völlig verschieden beeinflussen lassen, z. B. die verschiedenen Qualitäten des Herzmuskels. Nun haben wir aber aus teleologischen Gründen wohl anzunehmen, daß die verschiedenen Innervationen nur scheinbar gleiche, in Wirklichkeit verschiedene Funktionen anregen; wozu sollten sie sonst da sein? Den verschiedenen Funktionen liegt aber auch ein verschiedenes chemisches Geschehen zugrunde, also auch eine verschiedene Angreifbarkeit für Gifte. Aus all dem geht hervor, daß wir allein daraus, daß die atropinisierte Speicheldrüse auf Sympathicusreiz noch reagiert, nicht schließen können, daß der Angriffspunkt des Atropins die Nervenendigung, nicht aber das Erfolgsorgan selbst ist.

Eine weitere Art Entscheidung zwischen Angriffspunkt auf Nervenendigung oder Erfolgsorgan zu treffen, ist die Prüfung der Giftreaktion nach Degenerierenlassen der Nerven. Diese Methode gäbe zwingende Schlüsse, änderte man nichts anderes, als daß man nur den Nerv entfernte. Aber tatsächlich ändert man ja auch das Erfolgsorgan, z. B. reagiert dies mit größerer Empfindlichkeit auf allerhand Reize. Man kann deshalb bei Ausfall einer Reaktion nach Nervendegeneration nur sagen: entweder greift das Gift das Nervende an oder einen Teil des Erfolgsorgans, der an die Intaktheit des Nervendes gebunden ist. Betrachten wir nun den Ausfall der Atropinwirkung an degenerierten Organen, so finden wir, daß nach degenerativer Exstirpation des Ganglion ciliare am Auge Pilocarpin und Atropin nach Monaten noch wirken (Anderson) (60). Andrerseits schwindet die Wirkung des Pilocarpins auf die Bronchialmuskeln sehr bald nach degenerativer Entfernung des Vagus (Brodie und Dixon) (61).

Daraus ergibt sich der Wahrscheinlichkeitsschluß, daß Atropin 1. Nervenendigungen lähmt bezw. den Teil des Protoplasmas der degeneriert, 2. Teile des Erfolgsorgans, die unabhängig von Nervdegeneration sind und die nicht in allen Organen vorkommen.

Die erste Wirkung: Lähmung des Nervendes bezw. an seine Existenz gebundener Erfolgsorganteile würde die mitgeteilten Giftwirkungen auf den Erfolg der Nervenreizung erklären.

Hypothese zur Erklärung der scheinbaren Ausnahmen.

Die zweite Wirkung: Beeinflussung vom Nerv unabhängiger Teile des Erfolgsorgans verhilft möglicherweise zu einer Erklärung gewisser Ausnahmen. Sowohl beim Darm als bei der Blase setzt Atropin nicht nur den Eigentonus herab, sondern kann ihn unter

Umständen auch erregen. In einem so erregten Organ ist aber wie wir sahen das Nervende für Atropin nicht zugänglich. Diese Auffassung trifft möglicherweise zu für die Sonderstellung der Blase und des Rektums gegenüber Atropin (s. o. S. 51).

Die beiden anderen Ausnahmen dagegen,

1. Lähmbarkeit der sympathischen Schweißsekretion,
2. „ der autonomen Herzhemmung,

bleiben von dieser Erklärungsmöglichkeit unberührt.

Die Schweißdrüsen verhalten sich nach ihrer Innervation völlig als sympathische, nach ihrer chemischen Reaktion — Unangreifbarkeit durch Adrenalin, Angreifbarkeit durch Atropin und Pilocarpin — völlig wie autonome Organe; zur Erklärung dieser auffälligen Ausnahme finden wir nicht einmal eine Hypothese. Anders steht es mit der scheinbaren Ausnahmestellung des Herzvagus. Er ist der einzige autonome Hemmungsnerv, dessen Reizeffekt nach Atropinisierung vereitelt wird. Wir sind keineswegs gezwungen anzunehmen, daß dieser Hemmungsnerv entgegen allen anderen als einziger durch Atropin gelähmt werde; vielmehr sind wir berechtigt, die Ursache für das Versagen der Vagusreizung in einer durch das Atropin gesetzten Erregungsänderung (s. o.) des Herzmuskels zu sehen; reagiert doch bekanntlich der auch durch andere Mittel, wie intracardiale Drucksteigerung etc. erregte Herzmuskel nicht auf Vagusreizung. Wir folgen mit dieser Annahme der Anschauung einer großen Reihe namentlich englischer Autoren (vgl. Gaskell) (43); diese stützen sich besonders auf den u. E. sehr beweisenden Versuch Ransoms (62), wonach Vagusreizung am atropinisierten Herzen von Oktopoden erfolgreich ist, wohl aber durch Curare aufgehoben wird, wogegen andererseits am gleichen Herzen der Hemmungsstillstand durch Atropin aufgehoben wird.

Zusammenfassung und Schluß.

Wir haben uns die Prüfung zur Aufgabe gestellt, ob sich die funktionell verschiedenen Nerven des vegetativen Systems autonomer und sympathischer Herkunft chemisch, d. i. durch ihr Verhalten gegenüber Giften differenzieren ließen.

Es hat sich nun in der Tat herausgestellt, daß dies der Fall ist:

1. Die Nitrite vernichten dauernd oder vorübergehend die Erregbarkeit lediglich autonomer, nicht sympathischer Nerven und zwar nur derjenigen, deren Funktion „Hemmung“ ist.

2. Das Atropin vernichtet die Erregbarkeit lediglich autonomer nicht sympathischer Nerven und zwar nur derjenigen, deren Funktion „Förderung“ ist. Die alleinige Ausnahme bilden die schweißtreibenden Nerven.

Fassen wir hiernach die bislang bekannten Wirkungen auf das autonome System wirkender Gifte zusammen, so ergibt sich das folgende Schema:

Nerven	a) fördernde		b) hemmende	
	Reiz	Lähmung	Reiz	Lähmung
I. autonome	Pilocarpin	Atropin		Nitrite
II. sympathische	Adrenalin	Ergotoxin	Adrenalin	

Diesen Giften, die sämtlich auf Nervenendapparate wirken, ist noch das bekanntlich sämtliche, sowohl autonomen wie sympathischen Ganglien erst reizende dann lähmende Nicotin anzuschließen.

Wir besitzen somit ein fast vollständiges System von Giften zur isolierten Lähmung oder Reizung funktionell zusammengehöriger Nerven des autonomen Systems.

Gleichzeitig ist damit bewiesen, daß die funktionell verschieden wirkenden Nervenapparate im Laufe der Entwickelung eine chemische Differenzierung erfahren haben.

Literaturverzeichnis:

1) Elliott: journ. of phys., Bd. 32 S. 401, 1905.
2) Fröhlich und Loewi: ds. Arch., Bd. 59 S. 64 ff., 1908.
3) Dale: journ. of phys., Bd. 34 S. 163, 1906.
4) Langley u. Anderson: journ. of phys. Bd. 19 S. 104, 1895/96.
5) Starling: Elements of human physiology, S. 153, 1902.
6) Openchowski: Centr. f. Phys. 1889 S. 1. Dubois Arch. S. 549, 1889.
7) Langley: Journ. of phys. Bd. 23. S. 407, 1898/99.
8) Lewandowky: Dubois Arch., S. 360, 1899.
9) v. Zeissl: Wiener Klinik, Bd. 27 S. 125, 1901.
10) Fagge: journ. of physiol., Bd. 28 S. 308, 1902.
11) Wlasow: Centralbl. f. Phys., S. 776, 1905.
12) Rehfisch: Virch. Arch., Bd. 161 S. 529, 1900.
13) Elliott: journ. of phys., Bd. 35 S. 367, 1907.
14) Henderson und Loewi: ds. Arch., Bd. 53 S. 62, 1905.
15) Jacobj: ds. Arch., Bd. 29 S. 209, 1892.
16) Heidenhain: Pflügers Arch., Bd. 5 S. 309, 1871.

17) Schäfer und Moore: journ. of physiol., Bd. 20 S. 1, 1896.
18) Bunch: journ. of physiol., Bd. 24 S. 42, 1899.
19) Modrakowski: Pflügers Arch., Bd. 114 S. 487, 1906.
20) Pick: ds. Arch., Bd. 42 S. 399, 1899.
21) Cushny: journ. of physiol., Bd. 35 S. 1, 1906.
22) Langley und Anderson: journ. of phys., Bd. 19 S. 122, 1895, Bd. 27 S. 52, 1902.
23) Röhrig: Virch. Arch., Bd. 76 S. 1, 1879.
24) de Zilwa: journ. of physiol., Bd. 27 S. 200, 1901.
25) Langley und Anderson: journ. of phys., Bd. 19 S. 124, 1895.
26) Langley: journ. of physiol., Bd. 17 S. 296, 1894/95.
27) Carlson: Amer. journ. of physiol., Bd. 19 S. 408, 1907.
28) Kudrewetzky: Dubois Arch. S. 83, 1894.
29) Langley: journ. of physiol., Bd. 23 S. 407, 1898/99.
30) Langley und Anderson: journ. of phys., Bd. 18 S. 67, 1895.
31) Bayliss u. Starling: journ. of phys., Bd. 26 S. 107, 1900/01.
32) Jacobj: ds. Arch. Bd. 29 S. 209, 1892.
33) Bayliss und Starling: journ. of phys., Bd. 26 S. 25, 1901.
34) Keuchel: J. D. Dorpat, 1868.
35) Hagen: J. D. Strassburg, 1890.
36) Magnus: Pflügers Arch., Bd. 108, 1905.
37) Langley u. Anderson: journ. of phys., Bd. 19 S. 71, 1895/96.
38) Langley: journ. of phys., Bd. 23 S. 407, 1898/99.
39) Battelli: trav. du labor. de thérap. de Génève, 1896.
40) Page May: journ. of physiol., Bd. 31 S. 260, 1904.
41) Dreser: ds. Arch. Bd. 26 S. 237, 1890.
42) Brodie und Dixon: journ. of physiol., Bd. 29 S. 97, 1903.
43) Gaskell: Schäfers testbook of physiol., Bd. 2, 1900.
44) Bainbridge u. Dale: journ. of physiol., Bd. 33 S. 138, 1905/05.
45) Pawlow: Dubois Arch. S. 176, 1893.
46) Langley u. Anderson: journ. of physiol., Bd. 18 S. 67, 1895.
47) v. Bezold und Bloebaum: Unters. aus d. Würzb. Labor. Bd. I S. 1, 1867.
48) Langley u. Anderson: journ. of phys., Bd. 19 S. 71, 1895/96.
49) Heidenhain: Pflügers Arch. Bd. 5 S. 309, 1871.
50) Piotrowski: Pflügers Arch. Bd. 55 S. 240, 1894.
51) Nikolsky: Dubois Arch. S. 209, 1879.
52) Ostroumoff: Pflügers Arch., Bd. 12 S. 219, 1876.
53) Piotrowski: loc. cit.
54) Anrep u. Czybulski: St. Petersb. med. Wo. 1884, cit. nach. 50.
55) Langley u. Anderson: journ. of phys., Bd. 19 S. 85, 1895/96.
56) Langley und Anderson: ebda.
57) Hallion u. Fr. Frank: Arch. de physiol., Bd. 8 S. 478, 1896.
58) Rossbach: Arch. für Phys., 1875.
59) Bunch: journ. of physiol., Bd. 22 S. 357, 1898.
60) Anderson: journ. of physiol., Bd. 33 S. 414, 1905/06.
61) Brodie und Dixon: journ. of physiol., Bd. 29 S. 97, 1903.
62) Ransom: journ. of phys., Bd. 5 S. 261, 1881.

V.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.)

Über Phlorhizindiurese und über die Beeinflussung der Phlorhizinzuckerausscheidung durch Diuretica.

Von

O. Loewi und E. Neubauer.

(Mit 9 Kurven.)

In einer früheren Mitteilung wurde gezeigt, daß im Gegensatz zu anderen Diuresen die durch Phlorhizin hervorgerufene die Kochsalzausfuhr nicht steigert, woraus ein besonderer Mechanismus der Phlorhizindiurese erschlossen wurde Loewi(1). Bei einer Nachprüfung der Versuche konnte Biberfeld(2) — entgegen der von ihm gewählten Formulierung seiner Ergebnisse — diesen Befund im wesentlichen bestätigen, glaubt aber nach seinen Versuchen annehmen zu müssen, daß die Ursache des Nichtanstiegs der Chloride während der Phlorhizindiurese in einer dem Phlorhizin eignen spezifischen Hemmung der Chloridausfuhr liege. Eine derartige Wirkung würde naturgemäß eine Revision der aus der Tatsache des Nichtanstiegs der Chloride gezogenen Schlußfolgerungen notwendig machen. Deshalb haben wir diese Frage noch einmal einer besonderen Prüfung unterzogen, zumal sich in den früheren Versuchen keinerlei Anhaltspunkte für die Annahme einer derartigen spezifischen Hemmung der NaCl-Ausfuhr ergeben hatten. Bevor wir auf die Versuche selbst eingehen, müssen wir kurz die Unterlagen der Biberfeldschen Schlüsse prüfen.

Zunächst einmal ist in 6 Versuchen (3, 5, 8, 10, 15, 16) nach nicht notwendigerweise infolge der Phlorhizinverabfolgung die NaCl-Ausfuhr, mindestens anfänglich, überhaupt nicht gefallen, sondern sogar gestiegen. In 2 weiteren Versuchen (12, 13) trat ebensowenig irgendwann ein Abfall ein. Es bleiben demnach nach dem notwendigen Ausschluß des offenbar durch Druckfehler entstellten Versuchs 4 noch 7 Versuche, die von Anfang an eine Verminderung der NaCl-Ausfuhr

aufweisen (1, 2, 6, 7, 9, 11, 14). Ist diese Folge der Phlorhizinwirkung? In 3 davon (6, 9, 14) waren nach Ausweis der Vorperiode die Chloride schon vor der Phlorhizingabe im Sinken begriffen. In 3 weiteren Versuchen (1, 2, 11) läßt sich infolge unzureichender Vorperiode ebenfalls nicht entscheiden, ob nicht auch ohne Phlorhizindarreichung die Chloridausscheidung abgenommen hätte. Bleibt also von sämtlichen 16 Versuchen nur ein einziger Versuch (7) als Grundlage für die Annahme einer spezifischen Hemmung der Chloridausfuhr durch Phlorhizin. Und auch diese dürftige Stütze müssen wir verwerfen; denn die Ergebnisse der Biberfeldschen Versuche verbieten überhaupt Schlüsse nach irgend einer Richtung zu ziehen. Nicht nur, daß die Versuche untereinander trotz scheinbar gleicher Anordnung völlig von einander abweichende Ergebnisse lieferten, auch innerhalb des einzelnen Versuches schwanken die Stundenwerte beispiellos und zeigen durchweg nicht den gesetzmäßigen Ablauf, wie es sonst in gutdurchgeführten Diuresversuchen die Regel ist. Biberfeld ist diese Regellosigkeit selbst aufgefallen; er ist geneigt, sie ebenfalls als Ausdruck einer spezifischen Phlorhizinwirkung aufzufassen. Weit näher liegt doch wohl die Annahme, daß die Regellosigkeit in Besonderheiten der Versuchsanordnung begründet sei, daß etwa die Abgrenzung des Harnes vielleicht infolge der Benutzung männlicher Hunde[1]) mißglückt sei. Die Berechtigung, das Unterlaufen von Versuchsfehlern anzunehmen, wird durch eine jüngst erfolgte Mitteilung Biberfelds (3) noch erhöht. Hier verzeichnet er in den Protokollen als höchsten normalen Blutdruckwert von Kaninchen 53 mm Hg und Stundendiuresewerte von 11,5 cc bei einem Blutdruck von 26 mm Hg, ohne daß ihm diese unmöglichen Werte aufgefallen wären.

Darnach ist u. E. durch Biberfelds Versuche nichts weniger bewiesen als die Annahme, daß Phlorhizin die Chloridausfuhr spezifisch beeinflusse. Wenn man den Mut hat aus ihnen überhaupt etwas zu schließen, so kann es nur das sein, daß Phlorhizin ohne jeglichen spezifischen Einfluß auf die Chloridausscheidung ist; war diese im Steigen, so steigt sie weiter, war sie im Fallen, so fällt sie weiter, war sie konstant, so bleibt sie es.

Eigene Versuche.

Die Versuche wurden an weiblichen Hunden ausgeführt, der Harn mittelst Catheter entnommen, die Blase mit 1proz. Borlösung nachgespült, zur Analyse das Spülwasser mit dem Harn vereinigt. Die Chlorbestimmungen wurden in üblicher Weise nach Volhard-Salkowski ausgeführt. Selbstverständlich wurde die Ausscheidung längere Zeit auch vor der (subcutanen) Phlorhizininjektion verfolgt.

1) So hat denn auch Loewi ganz im Gegensatz zu der Angabe B.'s nie einen männlichen Hund zu Versuchen, wo catheterisiert werden mußte, sondern nur zu Blasenversuchen benutzt, für die naturgemäß das Geschlecht indifferent ist.

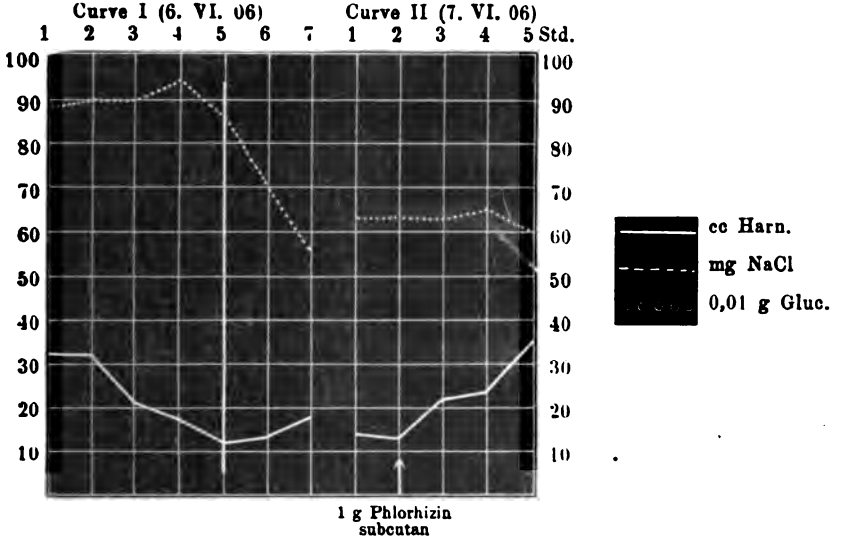
Bulldog 12½ kg schwer. Erhält am Abend vor dem Versuch I und II je 500 g Pferdefleisch und 20 g Fett.

Versuch I (Kontrollversuch). 6. VII. 06.

Zeit	Harnmenge	Chloride	
	cc	abs. mg	%
9—10	32	89	0,28
10—11	32	90	0,28
11—12	21	90	0,44
12—1	18	94	0,52
1—2	12	89	0,74
2—4	25	142	0,58
4—5	18	56	0,31

Versuch II (Phlorhizinversuch). 7. VI. 06.

Zeit	Harnmenge	Chloride		Bemerkungen
	cc	abs. (mg)	%	
10—11	14	63	0,45	
11—12	13	63	0,48	
12—1	21	63	0,3	12 h 1 g Phlorh. in 1 proz. Natr. carb. s. c.
1—2	23	65	0,28	
2—3	34	60	0,18	



Der Vergleich der beiden Versuche (und Curven) ergibt einen völlig gleichen Ablauf der Chloridausscheidung ob Phlorhizin gegeben wurde oder nicht. In II stieg trotz der nach der Phlorhizininjektion einsetzenden Diurese die Chloridausfuhr nicht an, ebensowenig aber sank sie ab. Der Kontrollversuch I demonstriert übrigens auch wie vorsichtig man mit der Beurteilung eines nachträglichen Absinkens der Chloridausfuhr sein muß.

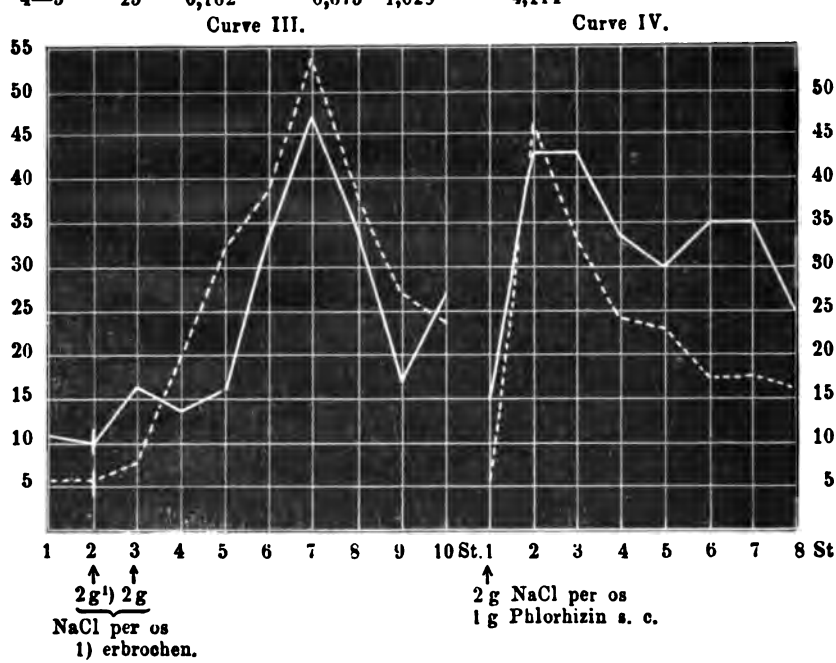
In den folgenden Versuchen wurde geprüft, ob die Kochsalzausscheidung etwa nach Zufuhr größerer Kochsalzmengen durch Phlorhizin eine Hemmung erfahre.

Versuch III (Kontrollversuch). 2. VII. 06.

Zeit	Harnmenge cc	Chloride abs. (mg)	Chloride %	Bemerkungen
9½—10½	10	0,054	0,539	9½ 2 g NaCl 25 H_2O; wird erbrochen.
10½—11½	16	0,082	0,513	" " " "
11½—12½ p.m.	14	0,204	1,458	
12½—1½	16	0,328	2,05	
1½—2½	33	0,386	1,17	
2½—3½	47	0,542	1,15	
3½—4½	34	0,383	1,125	
4½—5½	17	0,267	1,57	
5½—6½	27	0,244	0,903	

Versuch IV (Phlorhizinversuch).

Zeit	Harnmenge ccm	Chloride abs.	Chloride %	Glucose abs.	Glucose %	Bemerkungen
9—10	15	0,059	0,395			9 Uhr 2 g NaCl 25 ccm H_2O per os. 1 g Phlorhizin subc.
10—11	43	0,456	1,038	2,422	5,625	
11—12	43	0,334	0,776	2,003	4,656	
12—1 p.m.	35	0,244	0,716	1,999	5,879	
1—2	30	0,231	0,771	2,400	8,000	
2—3	70 (35 + 35)	0,350 (0,175 + 0,175)	0,500	2,304 (1,152 + 1,152)	3,228	
3—4						
4—5	25	0,162	0,675	1,028	4,114	



Verlief der Versuch auch insofern nicht ganz rein, als im Kontrollversuch (II) ein Teil des Kochsalzes erbrochen wurde, wofür dann noch einmal 2 g eingeführt wurden, so zeigt er immerhin eindeutig, daß im Phlorhizinversuch (IV) die NaCl-Ausfuhr ebenso

prompt einsetzt und ebenso abläuft wie im Kontrollversuch. Es wurden in diesem in den sieben der NaCl-Verabfolgung folgenden Stunden 2,35, im Phlorhizinversuch 1,8 g NaCl ausgeschieden, sodaß mit Rücksicht auf die Mehrgabe in Vers. III von einer Hemmung der NaCl-Ausfuhr keine Rede ist.

Versuch V (Kontrollversuch). 26. VI. 06.

Zeit	Harnmenge ccm	Chloride abs.	Chloride %	Bemerkungen
10—11	32	0,051	0,160	
11—12	23	0,046	0,201	Der Hund erhält ca. 0,8 g NaCl 20 ccm H_2O per os.
12—1 p.m.	14	0,043	0,301	12 Uhr: 2 g NaCl — 25 H_2O
1—2	19	0,103	0,640	1 " 3 g " "
2—3	27	0,333	1,12	2 " 4 g " "
3—4	80	1,056	1,32	3 " 5 g " "
4—5	133	3,070	2,30	
5—6	164	3,788	2,31	
6—7	136	3,080	2,26	

Versuch VI (Phlorhizinversuch). 27. VI. 06.

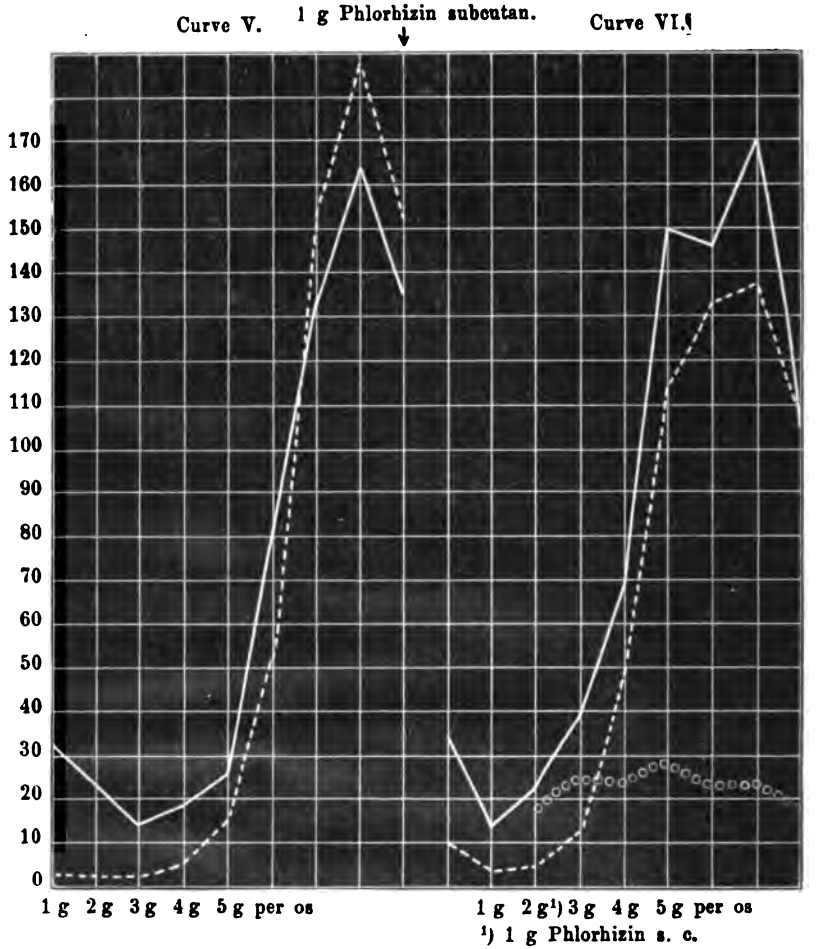
Zeit	Harnmenge ccm	Chloride abs.	Chloride %	Glucose abs.	Glucose %	Bemerkungen
9—10	34	0,193	0,565			
10—11	14	0,077	0,553			
11—12	23	0,107	0,46	1,8	4,1	11 Uhr: 1 g Phlorhizin s. c. 1 g NaCl per os.
12—1	39	0,260	0,66	2,5	6,0	12 " 2 g " "
1—2	69	0,945	1,37	2,4	3,5	1 " 3 g " "
2—3	150	2,25	1,56	2,9	1,9	2 " 4 g " "
3—4	146	2,63	1,8	2,4	1,6	3 " 5 g " "
4—5	170	2,75	1,617	2,4	1,4	
5—6	115	2,162	1,88	1,9	1,6	

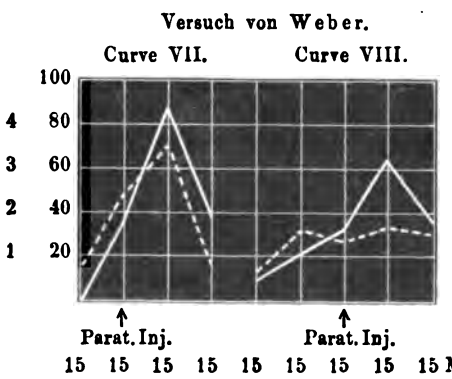
Der Vergleich der beiden tadellos verlaufenen Versuche (vergl. Curven V und VI) belehrt darüber, daß die NaCl-Ausscheidung mit und ohne Phlorhizin nach allen Richtungen hin identisch ist: in den der ersten NaCl-Darreichung folgenden 7 Stunden wurden ausgeschieden von 15 g

in Versuch III (Kontrollversuch) = 11,47 g = 77 %
" " IV (Phlorhizinversuch) = 11,1 g = 74 %

Im Zusammenhang mit den früher veröffentlichten genügen die hier mitgeteilten Versuche darzutun, daß die NaCl-Ausscheidung durch Phlorhizineinfuhr in keiner Weise beeinflußt wird: sie verläuft genau, als wenn gar kein Phlorhizin wäre gereicht worden.

Loewi (4) hatte auf Grund seiner Versuche eine Beeinflussung der Phlorhizinzuckerausscheidung durch Diurese geleugnet. Dieser Feststellung widersprach Weber (5) auf Grund seiner allerdings anders angeordneten Versuche. Aus den beiden ersten Versuchen (Tab. VI a s. Curve VII, VIII) dieses Autors läßt sich nicht entnehmen, ob die ohnehin unbeträchtliche Steigerung der Zuckerausfuhr Folge





der Diurese war. In Versuch VII war nämlich die Zuckerausfuhr bereits vor der Injektion des Diureticums im Ansteigen begriffen, in Versuch VIII blieb sie durch das Diureticum unbeeinflußt.

In den beiden anderen Versuchen wurde nicht der Einfluß einer aufgesetzten Diurese geprüft, sondern die

Verschiedenheit der Zuckerausfuhr bei verschieden großer Diurese. In der Tat wurden am 4. III. 1313 cc Harn mit 16,6 g Zucker, am 10. III. 645 cc Harn mit 12,96 g Zucker ausgeschieden. Diese an sich nicht beträchtliche Differenz beweist aber nichts, da die beiden Beobachtungstage auseinanderlagen und Differenzen um 3 g Zucker pro die auch bei völlig gleichem Regime die Regel sind.

Den bereits früher von Loewi mitgeteilten schließen wir noch zwei weitere Versuche zur Prüfung dieser Frage an.

Der eine Versuch VI ist bereits oben mitgeteilt worden; aus der Curve ergiebt sich, daß die Zuckerausfuhr im Gegensatz zum NaCl keineswegs die Schwankungen der Diurese mitmacht.

Versuch VII.

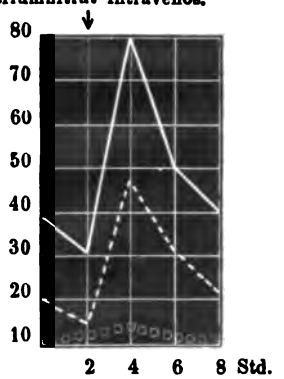
4. VII. 1906. Hund 12½ kg. 5. VII. letztes Futter u. 1 g Phlorhizin.

Zeit	Harnmenge ccm	Chloride abs.	Chloride %	Glucose abs.	Glucose %	Bemerkungen
9—11	39	0,203	0,521	1,029	2,63	
11—1	30	0,150	0,50	1,166	3,88	1 Uhr: 30 ccm 10% Natr. nitr. i.v.
1—3	80	0,475	0,594	1,417	1,771	
3—5	50	0,313	0,625	1,06	2,23	
5—7	41	0,225	0,549	1,08	2,63	

Unter dem Einfluß der Natriumnitratinjektion stieg die Diurese auf das doppelte, mit ihr die Kochsalzausscheidung: die Curve der Zuckerausscheidung blieb unverändert.

Curve IX.

30 ccm 10% Natriumnitrat intravenös.



Zusammenfassung.

1) Phlorhizinzufuhr beeinflußt, im Gegensatz zu anderen diuretisch wirkenden Mitteln, die die Kochsalzausfuhr steigern, diese in keiner Weise; namentlich auch nicht im Sinne einer Hemmung.

2) Die Phlorhizinzuckerausscheidung wird durch aufgesetzte Diurese nicht gesteigert.

Litteraturverzeichnis.

1) Loewi: ds. Arch. Bd. 50, S. 326, 1903.
2) Biberfeld: Pflügers Arch. Bd. 112, S. 398, 1906.
3) Biberfeld: Pflügers Arch. Bd. 119, S. 341, 1907.
4) Loewi: ds. Arch. Bd. 48, S. 410, 1902.
5) Weber: ds. Arch. Bd. 54, S. 1, 1905.

VI.

(Aus dem pharmacologischen Institut zu Wien.)

Über vasoconstrictorische Fasern in der chorda tympani.

Von

A. Fröhlich und O. Loewi.

Die zu den Gefäßen der Speicheldrüse ziehenden Fasern der chorda tympani gelten seit jeher als die klassischen Repräsentanten reiner und isoliert reizbarer Vasodilatatoren. Es gelang uns aber auf pharmacologischem Wege, der sich gerade in den letzten Jahren wieder für die Aufdeckung physiologischer Facten als äußerst fruchtbar erwiesen hat[1]), nachzuweisen, daß die chorda tympani nicht nur vasodilatatorische sondern auch vasoconstrictorische Fasern führt. Im folgenden sollen die Versuche mitgeteilt werden, die zu dieser Erkenntnis führten. Es soll ferner gezeigt werden, welchem System die constrictorischen Fasern zugehören und weshalb ihre Funktion in der Norm nicht in die Erscheinung tritt.

Methode.

Als Versuchstiere dienten fast ausschließlich Katzen. Nur drei Versuche wurden an Hunden angestellt. Bei den Katzen wurde nach vorgängiger Trepanation in Äthernarkose und nach Einleitung künstlicher Atmung das Großhirn zerstört[2]).

Die Speichesdrüse wurde in der früher von dem einen von uns mitgeteilten Weise zur Messung des Blutausflusses präpariert. Zur Registrierung des letzteren bewährten sich elektrische, automatisch arbeitende Tropfenzähler.

1) Es sei nur an den Gewinn erinnert, der der allgemeinen Nervenphysiologie aus dem Studium der Wirkungen z. B. des Adrenalins, Ergotins usw. erwachsen ist.

2) Dies Verfahren, das übrigens von den Engländern sehr viel angewandt wird (pith), hat den großen Vorzug, daß es die Narkose völlig entbehrlich macht: die Tiere liegen in absoluter Ruhe; der Blutdruck sinkt dabei meist gar nicht.

Die elektrische Reizung der Chorda geschah mittelst eines Schlitteninductoriums. Da weder Änderung der Frequenz noch der Stärke der Reizung an dem Effekt derselben etwas Wesentliches änderte, sehen wir in den Protokollen von der Mitteilung der angewandten Stromstärke ab.

Die Pharmaka wurden in üblicher Weise intravenös gegeben; nur Amylnitrit wurde und zwar in einer Menge von 5—10 Tropfen intratracheal verabfolgt.

Im Folgenden werden sämtliche angestellten Versuche mitgeteilt.

Versuche.

I. Wirkung der Nitrite auf den Effekt der Chordareizung.

Versuch 4. Katze. 15. III. 06.

Tropfenzahl [1]) in 30 sec.

normal	5, 4, **24**, 14, 6, 6, 5
Amylnitrit	10, 6, **14**, **15**
„	16, **3**. **20**, 18, **24**, 18
„	14, **2**, 15, **6**, 14, 19, **5**, 10.

Versuch 14. 29. V. 06. Katze.

Tropfenzahl in 20 sec.

normal	3, 3, 3, **14**, 3, 3, 3, 3, 3, **14**, 5, 3
Amylnitrit	6, 6, 6, **6**, 13, 7, 5, 4, 4, **4**, **4**, 7, 9, 7, **6**, 8, 6, 4, 4, 4, 4, **6**, 7, 9, 7, 7, 6, **4**, **3**, 8, 9, **3**, 8, 7, **5**, 7, 8, **4**, 8, 8, 7, 7, 6, 5
Amylnitrit	5. 7, 7, **5**, 8, **3**, 6, 7, **4**, **6**, 8, 8, 6, **3**, 9
Atropin 0.004	9, 8, 7, 7, 7, 6, 5, **6**, **7**, 8, 5, 5, **7**, 7, 6, **6**, 7, 6, 7, 7, 7, **6**, **6**, 6, 5
Pilokarpin 0.005	5, 5, 5, 5, 5, **5**, 5, 5, 5, 5.

Versuch 6. 22. III. 07. Katze

Tropfenzahl in 30 sec.

normal	5, 6, 6, 5, 6, 6, 6, 6, 6, 5 **15**, 8, 5, 6, **14**, 9
Natr. nitros. **0.02** g	9. 8, 7, 6, 5, 6, 6, **9**, 11, 9, 8, 8, ... 14, 17, 17, **6**, 15, 16, 14, **5**. 15, 16, **10**, 8, 8, 6, 6, 6, Θ, 4, 4, 4, **1**, 4, 4, 3, 4
Pilokarpin 0.002	2, 1, 1, Θ, 2, 1
Atropin 0,5 mg	2, 1, 2.

Versuch 9. 18. V. 07.

Tropfenzahl in 20 sec.

normal	2, 1, 2, **4**, **4**, 4, 3, 2, **3**, **4**, 6, 4, 2, 2, 1, 2, 2
Natr. nitros. 0.01	2, 1, 1, 2, 1, 1, 2, 2, 2, 4, 6, 3
Natr. nitros. 0.02	3, 4, 3, 2, 3, 2, 3, 1, 2, 3, 2, **1**, Θ, 2, 3, 3, 4, 3, 3, 3, **1**, **1**, 2, 5, 5, 4, 4, 4, 3, 3, 3
Pilokarpin 0.001	4, 3, 2, 2, 1, Θ, Θ
Atropin 0.004	1, 1, 2, 3, 2, 2, 1, 2, 2, 3, 2, 2, 3, 2, 2, 2, 2

1) Die fettgedruckten Zahlen geben die Tropfenzahl während Chordareizung.

Versuch 12. 25. V. 06.

	Tropfenzahl in 20 Sec.
normal	4, 2, **16**, 9, 2
Natr. nitros. 0.02	3, 2, 3
Natr. nitros. 0.02	2, 1, 2, 2, 4, 3, 2, 3, 2, 3, 1, 4, 2, 1, **6**, **15**, 7, 4
Natr. nitros. 0.04	3, 4, 4, 4, 3, 3, 3, **6**, **11**, 8
Amylnitrit	13, 8, 9, 6, 6, 6, **10**, 8, **5**, **4**, 2, 3, **2**, 8, 11, 9, 4, 4, 5, 4, **2**, 4, 4, 3, 4, 4, **2**, 3, 4.

Versuch 18. 5. VI. 06. Katze.

	Tropfenzahl in 20 sec.
normal	5, 5, 7, 12, 5, 5, **10**, 8, 5, 5, **10**, 5, 4, 4
Natr. nitr. 0,1 g	5, 6, 6, **6**, **6**, 6, 6, **5**, **4**, **3**, 5, 6, 5, **3**, **3**, 5, 5.

Versuch 19. 6. VI. 06. Katze.

	Tropfenzahl in 20 sec.
Natr. nitros. 0,1 g	10, 10, **6**, **5**, 8, 8, 7, **6**, **5**, 6, 7, 8.

Besprechung der Nitritwirkung in den mitgeteilten Versuchen.

1. Die Nitrite — Amylnitrit und Natriumnitrit wirken prinzipiell gleichartig — beschleunigen in der Regel vorübergehend die Durchblutung (Vers. 4, 14, 6, 12) und zwar Amylnitrit sofort, Natriumnitrit, wenn in den angewandten Dosen überhaupt, dann erst nach einiger Zeit. Über die wahrscheinliche Ursache dieser Beschleunigung vergl. u.

2. Der Effekt der Chordareizung ändert sich derart, daß anstatt der normalen Beschleunigung nach Nitritvergiftung eine Verlangsamung des Blutstromes eintritt. Zur Herbeiführung dieses Effektes genügen bei einer mittelgroßen Katze (2,5 Kg) weniger als 10 mg Natriumnitrit p. Kg. Der Effekt tritt nicht sofort ein, sondern nach einiger, je nach der Größe des Tieres und der angewandten Giftdose wechselnder Zeit; bis dahin ist der normale Effekt der Chordareizung nur abgeschwächt (Vers. 14, 6, 12, 9) d. h. vermindert oder verzögert oder auch völlig aufgehoben (Vers. 18).

Genügt zur Erklärung der letztgenannten Erscheinungen also der Abschwächung oder Aufhebung der Beschleunigung bei Chordareizung völlig die Annahme einer Lähmung der vasodilatierenden Fasern, so reicht diese Annahme doch selbstverständlich nicht aus zur Erklärung der Umkehr der Chordawirkung zur Verlangsamung des Blutstromes als Folge der Chordareizung. Hier sind wir gezwungen eine Reizung vasoconstrictorischer Fasern anzunehmen. Mitunter bringt diese die Durchblutung nur auf das Niveau, wie es vor der Vergiftung war (Vers. 14, 12), mitunter aber und zwar in der Mehrzahl der Versuche (Vers. 4, 6, 8, 18) ist die Konstriction

viel stärker als sie normal war, so stark, daß unter Umständen der Strom völlig stockt (Vers. 6, 9).

Beim Hund ließ sich mittelst Nitritvergiftung der Nachweis von Constrictoren in der Chorda nicht mit solcher Sicherheit führen wie bei der Katze. In einem Versuch genügten 0,25 g Natr. nitros., im anderen 0,42 g nur zur Herbeiführung einer Dilatatorenlähmung. Daß aber auch in der Chorda des Hundes Vasoconstrictoren verlaufen, beweist der sogleich mitzuteilende Versuch 7.

Nachweis vasoconstrictorischer Chordafasern ohne Nitritanwendung.

Es erscheint uns nun besonders wichtig, daß sich vasoconstrictorische Chordafasern auch ohne Anwendung von Nitrit nachweisen ließen. Das Versuchstier war in diesem Fall ein Hund, bei dem gewöhnlich bekanntlich Chordareizung wie bei der Katze die Durchblutung der Drüse steigert.

Versuch 7. 9. V. 06.

normal:	9, 4, 3, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 10, 8, 8, 6, 4, 3, 5, 7, 7, 7, 3, 4, 6
Pilokarpin: 2 mg	hemmt die Durchblutung völlig
Atropin: 2 mg	stellt sie wieder her.

Bei diesem Tier hat also Chordareizung von vornherein zu Vasoconstriction geführt. Es gibt also — für uns noch nicht durchsichtige — Bedingungen, unter denen auch ohne Giftanwendung die Vasoconstriction in die Erscheinung tritt.

Die Tatsache, daß bei Reizung des gleichen Nervenstammes das eine Mal Förderung, das andere Mal Hemmung, ein drittes Mal beides eintritt, ist aus anderen Fällen — wir erinnern an den Effekt der Vagusreizung auf die Darmbewegung — sattsam bekannt.

Über die Natur der vasoconstringierenden Chordafasern.

1. Verhalten nach Degeneration des Halssympathicus.

Die Chorda tympani gilt als rein cranial-autonomer Nerv. Da aber bis auf die übrigens nicht allseitig anerkannten vasoconstrictorischen Lingualisfasern für die Wange keine autonomen Vasoconstrictoren bekannt sind, diese vielmehr durchgängig dem Sympathicus angehören, prüften wir ob auch die von uns entdeckten Chordavasoconstrictoren etwa sympathische Beimengungen seien. Als solche könnten sie nur aus dem Ganglion cervicale superius stammen. Wir prüften daher den Effekt der Chordareizung nach Natriumnitritvergiftung längere Zeit nach vorgängiger Exstirpation des Ganglion cerv. sup.

Versuch 3. 23. II. 06. Exst. des Gangl. cerv. sup.
9. III. Versuch.
Tropfenzahl in 30 sec.

normal: 4, 3, 9, 10, 4, 3
Amylnitrit: 4, 2, 4, 4, 4, 4, 4, 5, 5, 4, 3, 4
„ 7, 9, 4, 10, 11, 9, 7, 5, 1, 5, 6, 8, 7, 7, 1, 2, 3, 4, 2, 3.
Pilokarpin: Der Blutfluß stockt.

Versuch 5. 12. III. Exst. des Gangl. cerv. sup.
19. III. Versuch.
Tropfenzahl in 30 sec.

normal 3, 2, 2, 2, 2, 6, 7, 3, 3, 2, 2
Natr. nitros. 0.01 4, 3, 4, 3, 4, 4, 2, 3, 4, 3, 4, 3, 3, 5, 3, 1, 5, 3, 4, 4, 3, 5, 4, 5, 4, 5, 3, 2, 4, 6, 4, 2, 4, 4, 4, 3, 4, 4, 3
Pilokarpin 0.002 3, 1, 1, 1 (starker Speichel) 2, 2, 1
Atropin 0,001 1, 3, 4, 4, 4, 3, 3, 3, 3, 3, 3
Pilokarpin 0.004 2, 2, 0, 0, 2, 2, 3. Durchblutung versiegt völlig.

In beiden Versuchen trat die Verlangsamung des Blutstromes nach Chordareiz ebenso wie bei intactem Ganglion ein. Die Vasoconstrictoren der Chorda sind demnach nicht sympathische sondern cranial-autonome Fasern.

2) Verhalten gegenüber Pilokarpin und Atropin.

Es ist bekannt, daß Pilocarpin und Atropin an Nervendigungen in Organen des vegetativen Systems angreifen. Eine genauere Analyse ergibt, daß sie nicht alle Nervendigungen beeinflussen sondern — abgesehen von einigen Ausnahmen, die in der früheren Arbeit erörtert sind — nur solche des cranialen und sacralen autonomen Systems und auch hier wiederum nur diejenigen, deren Reizeffekt Förderung z. B. Drüsensekretion, Muskelcontraction ist, nicht Hemmung. Da wir es bei den Chordaconstrictoren mit solchen fördernden, autonomen Fasern zu tun haben, war es von Wichtigkeit ihr Verhalten gegenüber den genannten Gitten zu prüfen.

Versuch 21. 8. VI. 06.
Tropfenzahl in 20 sec.

normal: 3, 2, 5, 9, 5, 3, 3
Atropin 2 mg: 2, 3, 3, 2, 10, 11, 3
Natr. nitr. 0,1 g: 6, 7, 11, 10, 8, 6, 9, 8, 6, 6
„ „ „ 6, 10, 12, 12, 10, 9, 7, 8
Amylnitrit: 7, 7, 7, 7, 8, 8, 9, 8, 8, 10, 9, 9, 9, 7, 10, 10, 9, 10, 10, 9, 9
Pilokarpin 4 mg: 10, 9, 8, 8, 7, 10, 9, 9.

In diesem Versuch wurde vor der Nitritvergiftung atropinisiert. Obwohl besonders stark vergiftet und der Ablauf sehr lange verfolgt wurde, trat nie, im Gegensatz zu allen anderen Versuchen ohne

Atropin, auch nur eine Andeutung von Vasoconstriction ein. Diese war offenbar durch Atropin gelähmt worden.

In den anderen Versuchen wurde der größeren Sicherheit halber Atropin gegeben, nachdem bereits die Verengerung als Folge der Nitritwirkung nachgewiesen war. So in Vers. 14 (oben S. 65); hier wurde durch 4 mg Atropin der regelmäßige vasoconstrictorische Effekt der Chordareizung prompt aufgehoben. Es trat nur keine Dilatation mehr auf.

Im Gegensatz zu dem die Vasoconstrictoren offenbar lähmenden Atropin reizte das Pilokarpin dieselben unter dem Einfluß der Nitritvergiftung; wir haben also die gleiche Umkehr der Pilokarpin- wie der Chordareizwirkung. Dies geht mit Sicherheit aus den oben bereits mitgeteilten Vers. 3, 6, 9, 7, 5 hervor. Die Pilocarpinwirkung wird durch Atropin prompt aufgehoben und kommt am atropinisierten Tier nicht zustande.

Die vasoconstrictorischen Nervenendigungen werden durch Pilokarpin gereizt, durch Atropin gelähmt.

Wir haben noch einige Versuche zur Entscheidung der Frage angestellt, ob die vasoconstrictorischen Chordafasern prä- oder postganglionär sind. Zu diesem Zweck wandten wir Nicotin an, wonach bekanntlich die Reizung präganglionärer Fasern ohne Effekt ist. Nach Nicotin allein, tritt, wie bereits Langley gezeigt hat, keine Constriction ein. Gibt man dagegen erst Amylnitrit dann Nicotin und reizt jetzt, so tritt Constriction ein. Darnach wären die vasoconstrictorischen Chordafasern auf dem Weg bis zur Drüse nicht mehr durch Ganglien unterbrochen. Doch haben wir zu wenig Versuche nach dieser Richtung angestellt, als daß wir diese Folgerung mit voller Sicherheit ziehen dürften.

Weshalb tritt in der Norm bei Chordareizung keine Vasoconstriction ein und wodurch bewirken die Nitrite, daß sie in Erscheinung tritt?

Zum Verständnis der Tatsache, daß trotz des Vorhandenseins von Vasoconstrictoren bei Chordareizung Vasodilatation eintritt, haben wir anzunehmen, daß die Wirkung der Dilakatoren überwiegt. Wenn also unter irgend welchen Umständen bei Reizung Vasoconstriction eintritt, kann diese nur durch Schwächung oder Lähmung der Vasodilatatoren bedingt sein. Wir haben daher zu schließen, daß die Nitrite die Vasodilatatoren der Chorda irgendwo lähmen. Über den Sitz dieser Lähmung wurde in einer früheren Mitteilung (ds. Arch. ds. Bd. S. 47) im Zusammenhang berichtet.

Seitdem wir die Existenz von vasoconstringierenden Chordafasern mitgeteilt haben, hat Carlson vasodilatorische auch im Sympathicus entdeckt. Darnach haben wir eine vierfache Innervation der Speicheldrüsengefäße; der Zweck dieser ist ebenso dunkel wie der mindestens doppelten Innervation, die wir bei Organen des vegetativen Systems antreffen.

Ergebnisse.

1) Die Chorda tympani führt Vasoconstrictoren für die Speicheldrüse.
2) Diese Vasoconstrictoren sind autonome Fasern.
3) Sie werden durch Pilokarpin gereizt, durch Atropin gelähmt.
4) Sie wirken nur, wenn der Tonus der vasodilatierenden Chordaendigungen vernichtet ist.
5) Letzteres geschieht bei Nitritvergiftung.

VII.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.)

Über eine spezifische Nierenwirkung der Digitaliskörper.

Von

D. Jonescu (Bukarest) und O. Loewi (Wien).

(Mit 4 Kurven).

Eine der wichtigsten Heilwirkungen der Digitaliskörper ist bekanntlich die Hervorrufung und Unterhaltung ganz profuser Diuresen. So vielfach nun die Herz- und Gefäßwirkungen der Digitaliskörper im einzelnen untersucht sind, so wenig Aufmerksamkeit hat man gerade der Frage nach dem Mechanismus der diuretischen Wirkung geschenkt. Der Grund hierfür ist wohl darin zu suchen, daß man offenbar als selbstverständlich annahm, daß die Diurese alleinige Folge der durch die Digitaliskörper bewirkten Steigerung der Herztätigkeit sei. Bei genauerer Überlegung stellt sich aber heraus, daß die Herzwirkung keineswegs alle Fälle von Digitalisdiurese zureichend erklärt. Sie mag ursächlich in Betracht kommen bei den Fällen, wo Digitalis den Blutdruck steigert, wofern diese Steigerung alleinige Folge von vermehrter Herzarbeit ohne gleichzeitige Gefäßverengerung ist. Das ist der Fall nur bei Anwendung medizinaler Dosen; denn nach großen Dosen ist am Zustandekommen der Blutdrucksteigerung Gefäßverengerung beteiligt, und da diese sich auch auf die Nierengefäße erstreckt (Phillips und Bradford (1), Gottlieb und Magnus (2)), wird die Diurese durch große Gaben nicht nur nicht gesteigert sondern herabgesetzt oder völlig unterdrückt (Lauder Brunton (3), Lauder Brunton und Power (4), Pfaff (5), Marshall (6)).

Aber selbst nicht in all den Fällen, wo nach Anwendung medizinaler Dosen der Blutdruck steigt, ist dies Moment als Ursache der vermehrten Diurese anzusprechen sondern nur da, wo die Höhe

der Blutdrucksteigerung zu der der Diurese in einem gewissen Verhältnis steht. Das trifft zu in den Fällen, wo der Blutdruck vor der Digitalisanwendung abnorm niedrig war. Hatte er dagegen vorher eine normale Höhe, so ist die durch medizinale Dosen erzielbare Steigerung so geringfügig, daß sie allein die mitunter abundante diuretische Wirkung keineswegs erklärt. Sind wir schon in diesen Fällen genötigt nach einer von der Herzwirkung unabhängigen Ursache der Diurese zu fahnden so sind wir es erst recht da, wo nach medizinalen Gaben der Blutdruck überhaupt nicht ansteigt oder sogar fällt und trotzdem eine starke Diurese einsetzt. Solche Fälle kommen zunächst am Krankenbett zur Beobachtung, sind aber hier einer genauen Analyse nicht zugänglich. Ferner stellen sie aber eine ganz gewöhnliche Folge der Wirkung kleinster Digitalisdosen bei Tieren, besonders Kaninchen, dar (Pfaff l. c.).

In all diesen Fällen, wo also der Blutdruck nicht oder nicht nennenswert ansteigt, kann die Diurese wohl nur lediglich Folge einer spezifischen Wirkung der Digitalis auf die Niere selbst sein.

Welcher Art diese sei, ließ sich a priori natürlich nicht aussagen. Da aber all die Diuresen, die nicht durch gesteigerte Herzarbeit bedingt sind, mit Ausnahme der Phlorhizindiurese durch Steigerung der Nierenzirkulation infolge von Nierengefäßerweiterung bedingt sind, lag der Gedanke nahe, es könnte die Nierenzirkulation auch unter dem Einfluß kleiner Dosen der Digitaliskörper gesteigert werden. Die Prüfung dieser Annahme bildet den Inhalt der vorliegenden Arbeit. In der Literatur liegt über diesen Punkt wenig vor.

Sehen wir von den Untersuchungen über die Beeinflussung der Blutstromgeschwindigkeit in der isolierten Niere durch Digitaliskörper (Goldenburg (7), Thomson (8), Kobert (9), Paldrock (10), Marshall (6)) ab, da sie unseres Erachtens zu Schlüssen nicht heranzuziehen sind, so bleiben nur die oncometrischen Untersuchungen von Phillips und Bradford, sowie Gottlieb und Magnus. Aber auch diese sind nicht entscheidend für unsere Fragestellung, da sie entweder die Wirkung an curarisierten Tieren (Phillips und Bradford) oder die Wirkung toxischer Digitalisdosen (Gottlieb und Magnus) zum Gegenstand haben.

Eigene Versuche.

Methodik.

Die überwiegende Mehrzahl der Versuche wurde an Kaninchen ausgeführt, weil wir in Bestätigung der Pfaffschen Beobachtungen

fanden, daß bei ihnen ein diuretischer Effekt wesentlich leichter sich erzielen läßt als bei Hunden. Die Tiere erhielten 2 Stunden vor dem Versuch 1—1,5 g Urethan pro Kg. per os. Die Blutdruckschreibung erfolgte von der Carotis aus mittels Quecksilbermanometers, zur Feststellung etwaiger Änderungen der Nierenzirkulation wurden die Änderungen des Nierenvolums mit Hilfe der oncometrischen Methode (Roysches Modell) verfolgt, die bei sachgemäßer Anwendung und wofern sie positive Ausschläge gibt, Schlüsse betreffs des Ausdehnungsgrades der Nierengefäße zuläßt. Zur fortlaufenden Registrierung des Volums dienten die ausgezeichneten, von Schlayer (11) angegebenen Pistonrecorder. Die getrennte Bestimmung der von jeder der beiden Nieren gelieferten Harnmenge geschah mittels Benutzung der bekannten, in der Mitte geteilten Blasenkanüle. Da es gerade darauf ankam, die genauen zeitlichen Beziehungen zwischen Änderung des Nierenvolums und der Harnsekretion festzustellen, wurde nicht die Harnmenge in größeren Zeitabschnitten gemessen, sondern die Zahl der ausfließenden Tropfen mittelst zweier Tropfenzähler am Kymographion automatisch registriert.

Die Tropfenzähler sind folgendermaßen konstruiert: Ein endständig mit einem zur Tropfenaufnahme bestimmten Aluminiumplättchen verbundener, federnder und mittels isolierter Schraube beliebig zu spannender Metallhebel schließt in Ruhestellung einen Kontakt. Der auffallende Tropfen öffnet diesen, was durch das mit dem Kontaktbogen verbundene elektromagnetische Signal am Kymographion markiert wird. [1])

Von Präparaten gelangte fast ausschließlich Strophanthin (Böhringer) zur Anwendung, ausnahmsweise das sogenannte Digitoxin solubile (Digalen). Von der Ausdehnung der Prüfung auf andere Digitaliskörper wurde mit Rücksicht darauf abgesehen, daß sie nach Maßgabe der vorliegenden Untersuchungen auf Herz und Gefäßsystem (Gottlieb und Magnus) wie auf Diurese (Pfaff) alle prinzipiell gleichartig wirken. Die Anwendung geschah durchwegs auf intravenösem Wege.

I. Versuche an Kaninchen.

1. Versuche über die Beeinflussung der Diurese.

Der Zweck der Versuche machte es oft nicht erforderlich das Abklingen der Wirkung einer Gabe abzuwarten vielmehr durfte eine zweite Gabe auf die erste aufgesetzt werden.

---

1) Der Apparat ist von Herrn Mechaniker L. Castagna, Wien IX, physiol. Institut, zu beziehen.

Versuch I. 11. 12. 06. Kaninchen: 2,2 kg. 1 g Urethan p. kg.

Zustand	Blutdruck Maximum	Harntropfenzahl in 20 sec.
normal	100	1
0,1 mg Stroph.	104	2
nach Abklingen	75	1
0,1 mg Stroph.	87	3
1,0 mg Stroph.	115	10

Versuch II. 20. 2. 07. Kaninchen 2,5 kg. 1,5 g Urethan p. kg.

Zustand	Blutdruck	Secundenintervall in der Harntropfenfolge
normal	50	85
0,05 mg Stroph.	54	36
0,05 mg Stroph.	54	28
0,1 mg Stroph.	60	20
0,2 mg Stroph.	74	8

Die beiden beliebig herausgegriffenen Versuche zeigen, daß Gaben von 0,025—0,5 mg Strophanthin per Kg Kaninchen, wenn überhaupt, so nur einen minimalen Einfluß auf die Höhe des Blutdrucks ausüben, dagegen, wie dies auch Pfaff nach Anwendung kleiner Gaben von Digitalisinfus und Digitalin beobachtet hatte, die Diurese mächtig steigern: die diuretische Wirkung ist hier also nicht bedingt durch eine etwaige Herzwirkung.

2. Über das Verhalten der Nierengefäße

unter dem Einfluß sehr kleiner Gaben von Strophanthin bezw. Digalen unterrichten die folgenden Versuche:

Versuch III. 13. 12. 06. Kaninchen 2,0 kg. 1 g Urethan p. kg. Linke Niere im Oncometer.

Periode	Eingriff	Blutdruck Maximum	Harntropfen-maximalzahl in 100 sec. L.	R.	Änderung des Nierenvolums Pistonrecorder-stand [1]	In % des Nierenvolums
1	0	58	1	1	0	0
2	nach 0,05 mg Strophanthin	70	3	3	+7,5	+6
3	nach Abklingen	60	1	1	0	0

In diesem Versuch stieg nach der sehr geringen Strophanthingabe der Blutdruck an, mit ihm das Nierenvolum. Damit ist zunächst mindestens bewiesen, daß, sofern überhaupt an der Blutdrucksteigerung durch solch kleine Gaben eine Gefäßverengerung beteiligt ist, diese sich nicht auf die Niere erstreckt oder dort doch um soviel schwächer ist, als in anderen Organen, daß sie, wie dies

1) Höchster Punkt des Pistonrecorderstandes während der Periode in cm über dem anfänglichen Stand.

Gottlieb und Magnus für die Beingefäße unter dem Einfluß von Strophanthin und Digitalin am Hund dargetan haben, durch den gesteigerten Blutdruck überkompensiert wird. Daß in der Tat selbst sehr kleine Strophanthingaben die Darmgefäße bereits verengern, geht aus Fig. 1 hervor; sie entstammt einem anderen Versuch, da es beim Kaninchen kaum angängig ist zwei Organe gleichzeitig einwandsfrei zu oncometrieren.

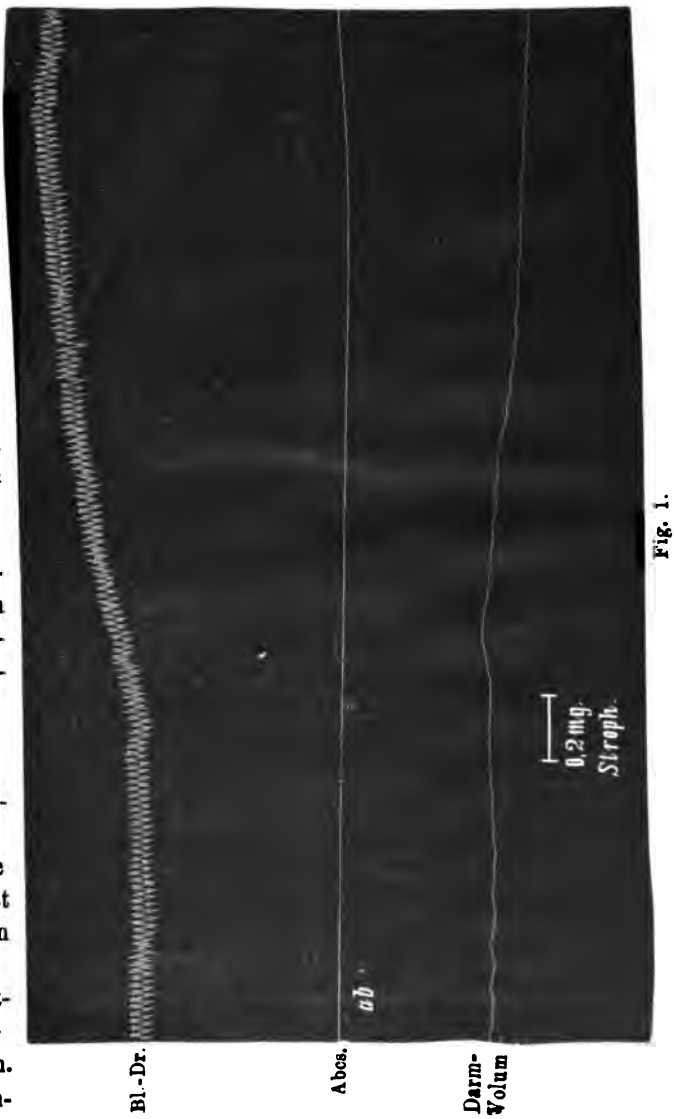


Fig. 1.

Darnach wäre es wohl möglich, wenn auch bei der starken Ausdehnung der Niere nicht wahrscheinlich, daß diese in Versuch 3 rein passiv ist, bedingt durch gesteigerte Herzarbeit und Gefäßverengerung in anderen Organen. Festzustellen, ob gleichzeitig auch eine aktive Erweiterung der Nierengefäße statt hat, ist nur möglich in Versuchen, die ohne Blutdrucksteigerung ablaufen. Dies beobach-

teten wir mitunter spontan, mitunter hinderten wir die Blutdrucksteigerung dadurch, daß wir bei Einsetzen der Blutdrucksteigerung soviel Blut aus der Carotis abfließen ließen, daß der Blutdruck eben unverändert blieb.

Versuch V. 5. 12. 06. Kaninchen 2,2 kg. 1,2 g Urethan p. kg. Linke Niere im Oncometer.

Periode	Eingriff	Blutdruck maximum	Harntropfen in 40 sec. R.	L.	Pistonrecorderstand
1	0	80	1	1	0
2	0,3 mg Digalen	82	2	2	+3,5
3	0	95	1	1	—0,5

Versuch VI. 22. 2. 07. Kaninchen 2,95 kg. 1,5 kg Urethan p. kg.

Eingriff	Blutdruck	Volumänderung (max.) in % des Nierenvolum
0	106	—
0,1 mg Stroph.	104	+7,2

Versuch VII. 27. 11. 06. Kaninchen 2,2 kg. 1,0 g Urethan p. kg. (Hierzu Fig. 2.)

Besprechung von Versuch V—VII.

In diesen 3 Versuchen ist unter dem Einfluß kleiner, diuretisch wirksamer Gaben von Strophanthin, bezw. Digalen das Nierenvolum mächtig angestiegen und nach Abklingen der Wirkung wieder auf das frühere Niveau oder sogar etwas darunter gesunken: da in keinem einzigen dieser Versuche eine gleichsinnige Blutdruckänderung eintrat, haben wir in dieser Zunahme des Nierenvolums den Ausdruck für eine Gefäßerweiterung in der Niere als Wirkung kleinster örtlicher Gaben von Digitaliskörpern zu sehen[1]).

Mit diesen Versuchen ist zum ersten Mal nachgewiesen, daß diuretisch wirkenden Dosen von Digitaliskörpern eine spezifische Nierenwirkung zukommt, die ähnlich ist derjenigen der anderen spezifischen Diuretica, Purinkörper und Salze: sie besteht in einer spezifischen Erweiterung der Nierengefäße. Da wir nun diese bei den anderen eben genannten Diureticis als Ursache der diuretischen Wirkung erkannt haben, stehen wir nicht an, in ihr die alleinige Ursache auch der Digitalisdiurese in den Fällen zu sehen, wo der Blutdruck nicht ansteigt.

Analyse der Nierengefäßerweiterung.

Die nächste Frage ist, wodurch diese Erweiterung bedingt ist. Zwei Möglichkeiten kommen in Betracht: entweder die Erweiterung

1) In Fig. 2 ist die damit zusammenhängende Vergrößerung der Nierenpulse unter dem Einfluß von Digalen besonders gut zu sehen.

ist bedingt dadurch, daß etwa infolge Kontraktion gewisser Gefäßgebiete die Nierengefäße durch einen spezifisch lokalisierten depressorischen Reflex erschlafft werden — auf diese Weise kommt bekanntlich z. B. die Erweiterung der Bauchgefäße bei Applikation von Kältereizen auf die Haut (O. Müller (12)) und teilweise auch die Gefäßerweiterung der Beine bei Strophanthinwirkung (Gottlieb und Magnus) zustande — oder die Digitaliskörper wirken direkt erweiternd auf die Nierengefäße. An den ersten Modus war zu denken, da, wie wir sahen, in der Tat die Darmgefäße sich nach Anwendung einer Dose verengerten, die in allen Fällen die Nierengefäße erweitert.

Immerhin war dieser Modus mit Hinblick darauf a priori nicht recht

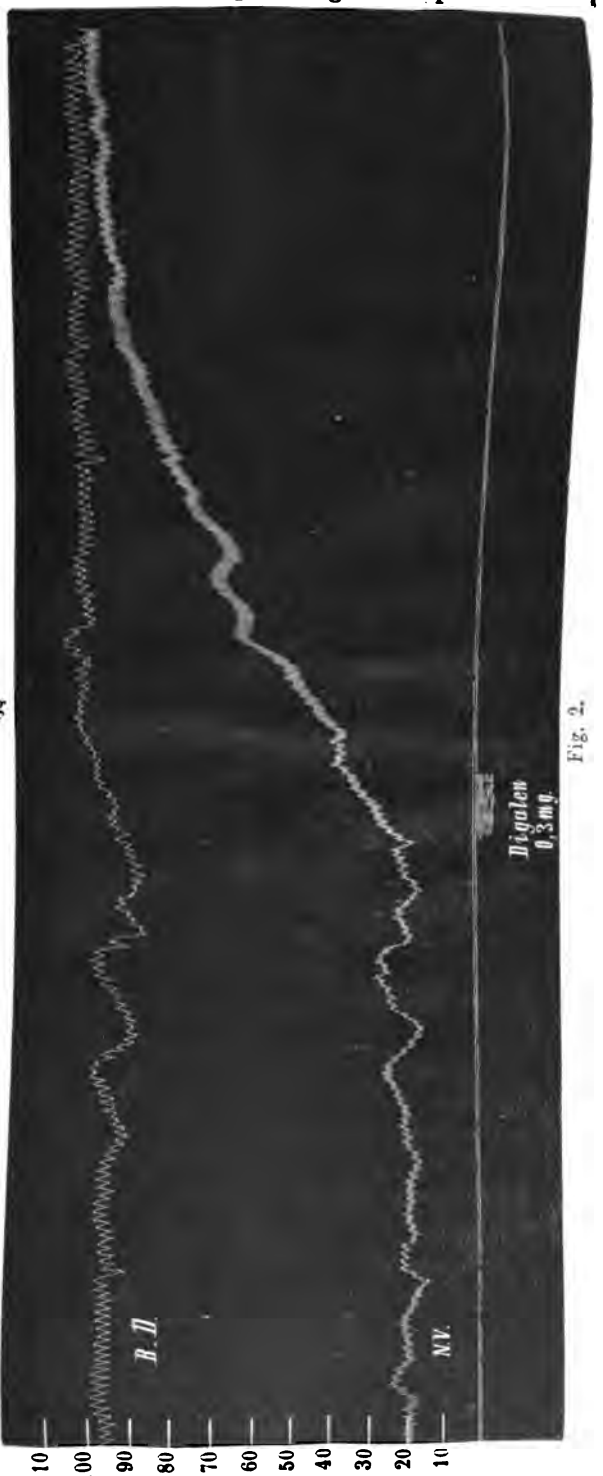


Fig. 2.

wahrscheinlich, daß dann mindestens anfangs eine den depressorischen Reflex auslösende, wenn auch nur passagere Blutdrucksteigerung zu erwarten gewesen wäre. In vielen Fällen aber trat die Nierengefäßerweiterung auch ohne jede Andeutung eines Blutdruckanstiegs ein. War schon aus diesem Grund und ferner mit Rücksicht auf die bereits bekannte Wirkung der anderen Diuretica die Annahme einer direkten Nierengefäßwirkung der Digitaliskörper in hohem Maße wahrscheinlich, so unterzogen wir doch diese Annahme einer besonderen Prüfung, indem wir den Effekt der wirksamen Digitalisdosen auf Diurese und Nierenvolum nach vorgängiger vollständiger Zerstörung aller nervösen Bahnen, die die Nieren mit dem Zentralnervensystem verbinden, untersuchten. Trat auch nach dieser Isolierung die Gefäßerweiterung ohne gleichzeitige Blutdrucksteigerung ein, so war damit die direkte Nierenwirkung bewiesen.

Versuch VIII. 15. 2. 07. Kaninchen 2 kg. 1,5 g Urethan p. kg. Linke Niere völlig entnervt.

Periode	Eingriff	Blutdruck	Secundenintervall der Tropfenfolge L.	R.
1	0	62	60	56
2	0,05 mg Stroph.	68	15	16
3	0,1 mg Stroph.	68	12	11
4	0,1 mg Stroph.	72	8,5	6,0
5	2 mg Tetrahydronaphtylamin [1])	80	16	60.

Es war demnach auch an der isolierten Niere starke Diurese eingetreten.

Über das Verhalten des Nierenvolums nach Zerstörung der Nierennerven gibt der folgende Versuch Aufschluß.

Versuch IX. 25. 2. 07. Kaninchen 1750 g. 1 g Urethan p. kg. Nierennerven links zerstört.[2]) (Fig. 3.)[3])

Durch diese Versuche ist entschieden, daß die Erweiterung der Nierengefäße durch diuretisch wirkende Dosen von Digitaliskörpern Folge ist einer direkten Einwirkung derselben auf die Nierengefäße, also analog zustande kommt, wie nach Anwendung der anderen Diuretica.

1) Das Tetrahydronaphtylamin, das eine im wesentlichen zentral bedingte Gefäßconstriction auslöst, wurde in diesem Versuch zur Prüfung, ob die nervöse Isolierung der Niere gelungen war, angewandt. Das Verhalten der Diurese zeigt, daß dies der Fall war.

2) In diesem Versuch wird der Nachweis der stattgehabten völligen Zerstörung der Nierengefäße dadurch erbracht, daß bei der am Ende des Versuchs herbeigeführten Asphyxie das Nierenvolum anstieg.

3) Von der Mitte und dem Ende der Curve mußten infolge Raummangels einzelne Teile weggelassen werden.

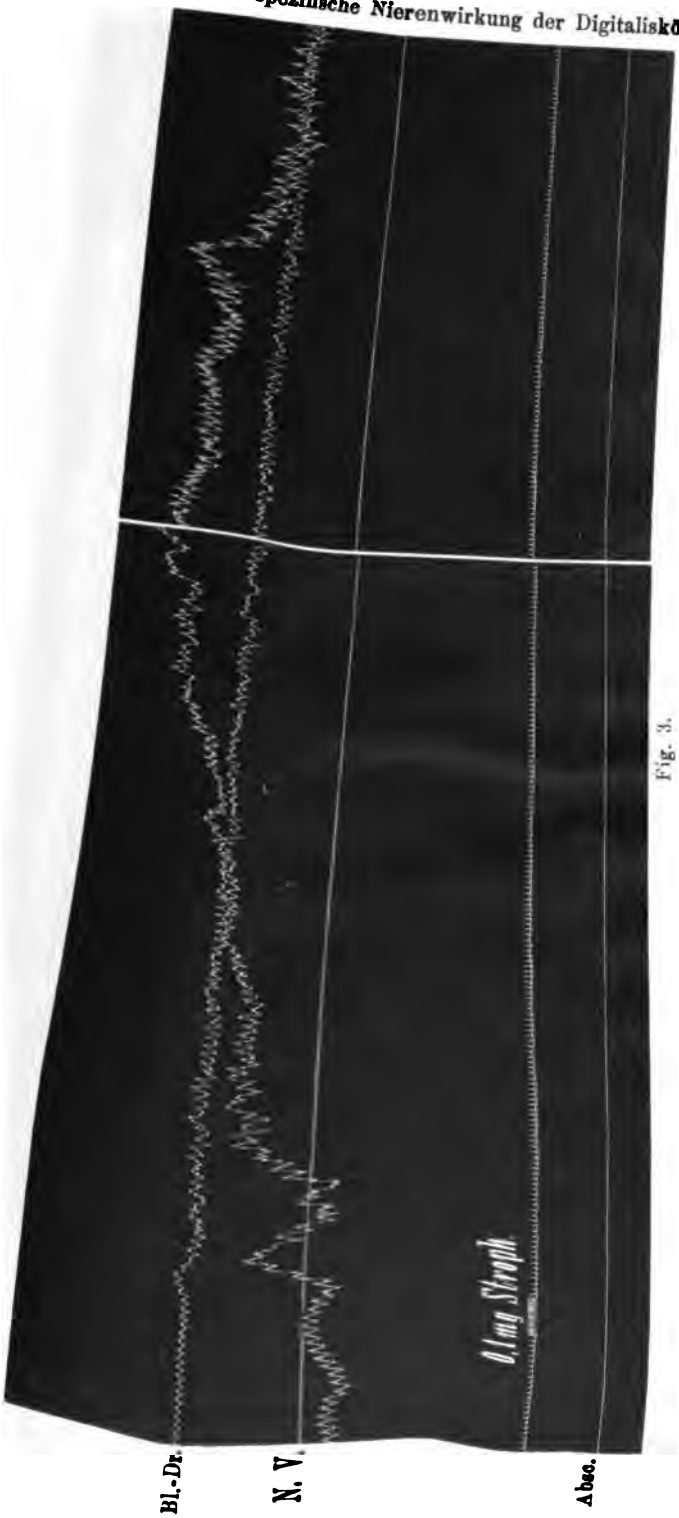


Fig. 3.

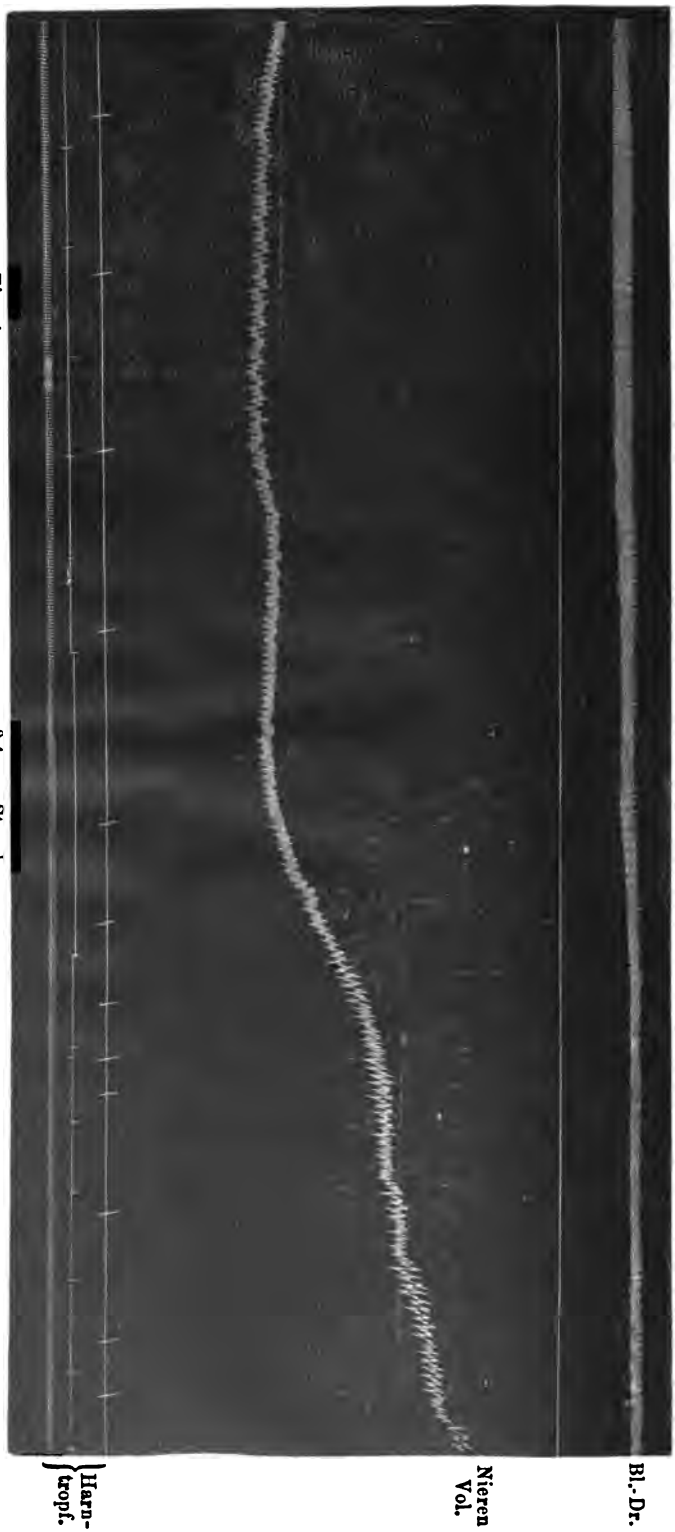


Fig. 4.

II. Versuche an Hunden.

Versuche dieser Art liegen vor von Seiten des L. Brunton, Brunton und Power, Bradford und Phillips, Pfaff, Marshall u. A. Übereinstimmend wurde beobachtet, daß große Gaben die Diurese herabsetzen. Brunton und Power sowie Pfaff betonen ausdrücklich, daß diese antidiuretische Wirkung eintritt, wenn der Blutdruck steigt. Ursache ist zweifellos die die Blutdrucksteigerung veranlassende Gefäßverengerung, die nach den eingehenden Untersuchungen von Phillips und Bradford sowie Gottlieb und Magnus gerade auch die Nierengefäße betrifft.

Sehen wir ab von der gelegentlichen Beobachtung Bruntons, wonach nach Abklingen der Blutdrucksteigerung infolge mittlerer Digitalisgaben mitunter eine verstärkte Diurese eintritt, ferner von den die Diurese betreffenden spärlichen Beobachtungen von Bradford und Phillips, da diese an curarisierten Tieren ausgeführt wurden, so liegen systematische Untersuchungen über die diuretische Wirkung kleiner Digitalisgaben nur von Seiten Pfaffs vor. Er beobachtete darnach eine deutliche, wenn auch bei weitem nicht so bedeutende Steigerung der Diurese wie beim Kaninchen. Wir können diese Angabe bestätigen.

Versuch X. 29. 1. 07. Hund 5,85 kg. Morphin-Äthernarkose.

Periode	Eingriff	Secundenintervall zwischen je 2 Tropfen	Blutdruckmaximum
1	0	28	140
2	0,1 mg Stroph.	28	134
3	0,2 mg =	14	142
4	0,5 mg =	60	172
5	0	15	150
6	0,06 g Coffein	1,5	148

Nach Injektion der den Blutdruck unbeeinflußt lassenden Gabe von 0,2 mg Stroph. d. i. 0,04 mg p. kg steigt die Diurese auf das Doppelte. 0,5 mg trieben dann den Blutdruck in die Höhe: die Diurese stockte in bekannter Weise und setzte erst nach Abfall des Blutdrucks wieder ein.[1])

Fig. 4, die nebeneinander Blutdruck, Nierenvolum und Diurese beim Hund unter Strophanthinwirkung registriert, beweist, daß auch hier wie beim Kaninchen die Diurese von einer Volumzunahme der Niere begleitet ist, für die wir wohl, auch ohne besondere experimentelle Begründung, dieselbe Genese und Bedeutung wie beim Kaninchen annehmen dürfen.

1) Die mächtige Wirkung des sonst bei Hunden so schwach wirkenden Coffein nach Digitalis wurde bereits von Pfaff s. Z. registriert. Auf die Ursache hoffen wir an anderer Stelle zurückzukommen.

Daß die diuretische Wirkung beim Hund meist relativ gering ist, mag damit zusammenhängen, daß hier die erweiternden und konstringierenden Gaben näher bei einander liegen, als beim Kaninchen.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Die Digitaliskörper wirken diuretisch auch in Gaben, die den Blutdruck überhaupt nicht oder nur unbedeutend steigern.

2. Die Ursache dieser Digitalisdiurese ist eine Erweiterung der Nierengefäße.

3. Diese Erweiterung der Nierengefäße ist Folge einer direkten, peripheren Nierengefäßwirkung der Digitaliskörper.

Literaturverzeichnis.

1) Phillips und Bradford: journ. of physiol., Bd. 8 S. 117, 1887.
2) Gottlieb und Magnus: ds. Arch, Bd. 47 S. 135, 1901.
3) L. Brunton: On Digitalis, London 1868.
4) L. Brunton und Power: Proc. roy. soc. No. 153, 1874.
5) Pfaff: ds. Arch. 32. 1, 1893.
6) Marschall: journ. of physiol., 22. 1, 1897—98.
7) Goldenburg: Exper. Unters. einiger Digitalisspezies J. D. Dorpat 1892.
8) Thomson: J. D. Dorpat 1886.
9) Kobert: ds. Arch. 22. 77. 1386.
10) Paldrock: Arb. des pharmacol. Inst. zu Dorpat, Bd. 13 S. 1, 1898.
11) Schlayer: Zentralblatt für Physiol. XX. No. 8, 1906.
12) O. Müller: Arch. für klin. Med. 1905.

VIII.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.)

Über eine neue Funktion des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus.

Von

O. Loewi.

I. Einleitung.

Die Entdeckung von v. Mering und Minkowski, daß nach Exstirpation des Pankreas schwerer Diabetes eintritt, hat uns gelehrt, daß dem Pankreas eine für den normalen Ablauf des Kohlehydratstoffwechsels unentbehrliche Funktion zukommt. Worin diese besteht, darüber existieren bislang nur Hypothesen. Von diesen dürfte am besten gestützt diejenige sein, die dem Pankreas eine Rolle bei der Ablagerung von Glycogen (aus Glucose) zuschreibt; denn einerseits fehlt diese Ablagerung beim pankreaslosen Tier, andererseits lassen sich aus diesem Mangel sämtliche Symptome der diabetischen Stoffwechselstörung ableiten (vergl. hierüber Naunyn (4). Die Ursache des Glycogenmangels seinerseits könnte Folge sein:

1) mangelhafter Glycogenbildung oder

2) Unfähigkeit der Organe das Glycogen festzuhalten.

Mit letzterer Störung haben wir es nachgewiesenermaßen bei sämtlichen übrigen Formen von Diabetes ex hyperglykämia zu tun. Daß sie auch nach Pankreasexstirpation mindestens eine Partialursache des Glycogenmangels ist, haben wir aus Folgendem zu schließen: in der ersten Zeit nach der Pankreasexstirpation schwindet sämtliches vorhandene Glycogen; die Ursache könnte sein:

1) primäre Unfähigkeit der Organe ihr Glycogen festzuhalten;

2) Glycogenentladung infolge eines den glycogenhaltigen Organen übermittelten Reizes von Zellen her, die infolge gestörten Zuckerverbrauchs dauernd zuckerhungrig sind.

Letztere Annahme entfällt aber, da auch der Vogel, bei dem der Zuckerverbrauch nachweislich nicht gestört ist (Kausch 3), nach Entpankreasung rasch sein vorrätiges Glycogen verliert. (Kausch 3.)

Wir sind darum gezwungen anzunehmen, daß nach Exstirpation des Pankreas, wie bei den anderen Diabetesformen die Organe die Fähigkeit verloren haben Glycogen (aus Glucose) festzuhalten. [1])

Die Ursache dieser Störung könnte wiederum eine verschiedene sein:

1) Beim pankreaslosen Tier ist der normaliter zu Glycogenumwandlung führende Reiz gesteigert: von normalen Reizen für die Glycogenumwandlung kennen wir sicher nervöse. Sie werden der Leber auf dem Wege sympathischer Nerven übermittelt. Der Reiz kann an centralen Teilen des Sympathicus einsetzen (Piqûure, Kochsalzinfusion (Külz 4), Morphiumvergiftung (Eckhard 5); [Beweis für centralen Angriffspunkt: nach Splanchnicotomie bleiben die genannten Reize unwirksam [2])] oder an peripheren (Adrenalinvergiftung; bei ihr tritt die Glycosurie, wie in Analogie zu den übrigen Wirkungen des allenthalben sympathische periphere Apparate reizenden Mittels nicht anders zu erwarten, auch nach Splanchnicotomie auf (6)).

A priori ist nun die Wahrscheinlichkeit, daß durch Wegfall des Pankreas ein gesteigerter Reiz gesetzt werde, sehr gering.

2) Beim pankreaslosen Tier ist der zur Glycogenumwandlung führende Reiz unverändert, aber eine ihn in der Norm regulierende Hemmung ist abgeschwächt oder fehlt. Daß solche Hemmungen der Erregbarkeit autonomer und sympatischer Nerven existieren, haben die Forschungen aus den letzten Jahren gelehrt: sie haben gezeigt, daß nicht direkt nach Durchtrennung des Nerven, wohl aber wenn man seine Degeneration abwartet, die Erfolgsorgane normalen Reizen gegenüber überempfindlich werden. (Langendorff(8), Lewandowsky(9), Anderson(7), Elliott, Hofmann(16), Meltzer (10).

Es war nun die Annahme möglich, die gesteigerte Glycogenumwandlung nach Pankreasexstirpation sei Folge des Ausfalls

---

1) Ob außerdem auch die Glycogenbildung gestört ist, bleibt dahingestellt.

2) Ich verfüge über einen Versuch, der geeignet ist, Zweifel an der physiologischen Bedeutung des Reflexbogens, sensibler Nerv, Zuckerzentrum, Splanchnicus, Leber zu erwecken: einem in gleichmäßiger Zuckerausscheidung begriffenen pankreasdiabetischen Hund wurde der Splanchnicus beiderseits durchtrennt. Es trat nicht die mindeste Herabsetzung der Zuckerausfuhr ein.

solcher Hemmungen, der normale Reiz zur Glycogenumwandlung treffe überempfindliche Organe. Bei dieser Auffassung wäre also das Pankreas notwendig zur Unterhaltung dieser die Erregbarkeit regulierenden Hemmungen. Ferner war in Analogie zu den Erfahrungen über die Funktion der Drüsen mit sog. „innerer Secretion" anzunehmen, daß eine derartige supponierte Funktion des Pankreas sich nicht nur auf die dem Zuckerhaushalt dienenden sondern auch noch auf andere Versorgungsgebiete sympathischer Nerven erstrecke.

II. Versuchsplan.

Ob nun die eben gemachte Annahme zutreffe, dies schien der Prüfung zugänglich zu sein und zwar waren zwei Wege möglich: es war zu prüfen entweder ob Injektion von Pankreasextracten die genannten Hemmungen erregt oder aber ob diese nach Pankreasexstirpation versagen. Ich wählte aus leicht ersichtlichen Gründen den zweiten Weg. Meine Aufgabe bestand also in einer vergleichenden Funktionsprüfung der genannten Erregbarkeitshemmungen beim normalen und beim pankreaslosen Tier. Die Auswahl an Prüfungsobjekten ist sehr beschränkt; denn abgesehen davon, daß es aus technischen Gründen bei weitaus der Mehrzahl der sympathisch innervierten Organe überhaupt unmöglich ist eine mehrmalige Prüfung der Funktionstüchtigkeit vorzunehmen, ist es bei den hierzu allenfalls geeigneten, wie den Blutgefäßen, fast ausgeschlossen aus quantitativen Differenzen der Wirkung sichere Schlüsse zu ziehen. Aus diesen und anderen gleich darzulegenden Gründen wählte ich als Prüfungsobjekt den Dilatator pupillae. Derselbe erhält bekanntlich sympathische Förderungsfasern: bei Reizung des Halssympathicus contrahiert er sich, es tritt Mydriasis ein. Bei ihm sind aber auch seine periphere Erregbarkeit hemmende Elemente nachgewiesen; diese gehen vom Ganglion cervicale superius aus. Ihre Existenz ist dadurch bewiesen, daß Reize, die am normalen Auge wirkungslos oder nur schwach wirksam sind, am Auge, dessen Ganglion exstirpiert ist, wirken bez. stärker wirken (Vergl. Langendorff (8), Lewandowsky (9) Anderson (7).). Zu diesen Reizen gehört, wie Meltzer (10) gezeigt hat, auch das Adrenalin.

Adrenalin reizt bekanntlich fördernde sympathische Nervenendigungen. Injizirt man Adrenalin ins Blut, so tritt bei den meisten Versuchstieren (nicht z. B. beim Hund) Mydriasis ein. Diese fehlt dagegen, wie alle Beobachter und Bearbeiter des Gegenstandes (Langley (11), Lewandowsky (12), Boruttau (13), Raziewski (14)), übereinstimmend angeben und wie jeder Adrenalin

anwendende Ophthalmologe weiß, bei Instillation von Adrenalin in den Conjunctivalsack von Mensch und Tier.

Exstirpiert man aber das Ggl. cerv. sup. und instilliert nun beim Kaninchen 24 Stunden, bei der Katze 20 Stunden später Adrenalin, so tritt jetzt eine beträchtliche Mydriasis ein (Meltzer). Die Erklärung ist, daß vom ggl. cerv. sup. Hemmungen ausgehen, die zu stark sind, als daß sie von dem offenbar nur in sehr geringer Menge resorbierten Adrenalin überwunden werden könnten; deshalb wirkt dies erst nach Exstirpation des Ganglions.

Darnach entscheidet der Eintritt oder Nichteintritt einer Mydriasis nach Adrenalininstillation über die Funktionstüchtigkeit der sympathischen Hemmungen. Tritt Mydriasis ein, so fehlen die Hemmungen, bleibt sie aus, so sind sie intakt. Wollte ich also feststellen, ob dem Pankreas und diesem allein die Funktion zukomme diese Hemmungen zu unterhalten, so brauchte ich nur zu prüfen, ob nach Exstirpation des Pankreas Adrenalininstillation mydriatisch wirke oder nicht.

III. Versuche.

1) Die Wirkung von Adrenalininstillation bei normalen Tieren.

Zunächst untersuchte ich noch einmal eingehend das Verhalten der Pupille normaler Tiere gegenüber Adrenalin und zwar bei lange fortgesetzter Instillation großer Mengen 1‰ Lösung Adrenalin (Parke und Davis).

Es geschah dies derart, daß bei den auf dem Schooß gehaltenen Tieren die Lider auseinandergehalten wurden und nun während ¼ — ½ Stunde soviel Adrenalin instilliert wurde, daß der Bulbus dauernd davon bespült war.

Der Erfolg war, daß bei Meerschweinchen nach Ablauf von 20 — 30 Minuten regelmäßig eine starke, bei Kaninchen eine wesentlich schwächere Mydriasis eintrat.

Dagegen habe ich bei normalen, für die Versuche mit Pankreasexstirpation allein in Betracht kommenden Katzen und Hunden, die ihr nach Art und Maß übliches Futter (Schlachthausabfälle) erhielten, selbst bei dieser intensiven Behandlung niemals eine Mydriasis beobachtet.

2) Erfolg der Adrenalininstillation bei pankreaslosen Tieren.

Darnach untersuchte ich den Erfolg der Adrenalininstillation nach Exstirpation des Pankreas. Im ganzen wurden 9 Katzen und

5 Hunde operiert. Bei Hunden erwartete ich von vornherein keinen Erfolg, da bei dieser Tierklasse selbst bei intravenöser Adrenalinanwendung Mydriasis nur schwer sich erzielen läßt. Katzen eignen sich für diese Versuche viel besser wie Hunde, weil bei ihnen bekanntlich die Pupillenphänomene viel deutlicher sind.

Die Operation ist bei Katzen sehr leicht und rasch ausführbar, wird aber viel schlechter als von Hunden vertragen. Es gelang mir nicht die Tiere länger als 4 Tage am Leben zu erhalten, obwohl nur in einem einzigen Fall Eiterung und peritonitische Reizung nachweisbar war.

Selbstverständlich war bei all diesen Tieren der Erfolg der Adrenalininstillation vor der Operation geprüft und negativ befunden worden.

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation blieb wie bekanntlich auch nach Ganglionexstirpation Adrenalininstillation ohne jede Wirkung. Frühestens nach dieser Zeit, spätestens nach 65 Stunden aber trat bei sämtlichen Tieren sowohl bei den normaliter adrenalinrefractären Hunden, wie bei den Katzen, als Folge der Adrenalininstillation eine deutliche und starke Mydriasis ein.

Und zwar genügt in diesem Stadium oft schon einmalige Einträufelung weniger Tropfen der 1 ‰ Lösung.

Im Einzelnen ist Folgendes zu bemerken: Bei Hunden erweitert sich die vergiftete Pupille ca. 20—60 Minuten nach der Einträufelung auf ca. das doppelte, bei Katzen häufig genug auf das 3—4fache. Die Mydriasis hält bis zu 6 Stunden an und kann nach dem Rückgang durch erneute Instillation jedesmal wieder hervorgerufen werden. Die Differenz in der Größe der Pupille des normalen und des vergifteten Auges ist bei hellem und mäßigem Licht gleich deutlich sichtbar.

Die Lichtreaktion des vergifteten Auges ist träge.

Der Vergleich der Adrenalinpupillenreaktion des pankreaslosen Tieres mit der nach Exstirpation des Ganglion cerv. superius ergibt, daß erstere geringgradiger ist. Während nämlich nach Ganglionexstirpation sehr häufig die Adrenalininstillation bei Katzen zu einer völlig runden, fast maximalen Pupille führt, bleibt nach Pankreasexstirpation die normale Form der Pupille immer noch angedeutet; eine völlig kreisrunde Pupille habe ich bei der Katze nie beobachtet. [1])

1) Die erweiterte Pupille wird durch Instillation von Physostigmin (1 gtt 1 %) maximal verengt, was ich, übrigens im Gegensatz zu Meltzer, auch als regelmäßigen Erfolg bei der nach Ganglionexstirpation durch Adrenalin erweiterten Pupille beobachtete.

Eine weitere quantitative Differenz zeigt sich darin, daß es nicht gelingt wie nach Ganglionexstirpation durch subcutane Adrenalininjektion Mydriasis zu bewirken.

Das Bestehen dieser quantitativen Differenz legt die Frage nahe, ob wir berechtigt sind, die Ursache der Adrenalinerweiterung nach Pankreasexstirpation auf das gleiche ursächliche Moment wie der nach Ganglionexstirpation nämlich auf Wegfall von Hemmungen zurückzuführen. Dies scheint nun durchaus der Fall zu sein; denn wir haben keinerlei Anhaltspunkte dafür, daß andere Momente, die die Adrenalinerweiterung erleichtern könnten wie z. B. gesteigerte Durchgängigkeit des Bulbus für Adrenalin oder Herabsetzung des Oculomotoriustonus durch Exstirpation des Pankreas eingeführt würden.

3. Ist der Eintritt der Adrenalinmydriasis bei pankreaslosen Tieren Folge des Ausfalls einer inneren Funktion des Pankreas?

Weiter haben wir zu fragen, ob die Adrenalinmydriasis Folge des mit der Exstirpation verknüpften Ausfalles einer inneren Funktion des Pankreas ist oder nur Folge von die Exstirpation begleitenden Nebenumständen als z. B. Wegfall der äußeren secretorischen Pankreasfunktion oder auch mit der Operation verbundenen Nebenverletzungen.

Dies zu prüfen war es notwendig die äußere Secretion intakt zu erhalten aber völlig nach außen abzuleiten. Zu diesem Zweck wurde bei 2 Hunden weitaus der größte Teil des Pankreas nämlich Alles bis auf den mit dem Hauptausführgang verbundenen im Mesenterium freiliegenden Teil exstirpiert. Der Hauptausführgang selbst wurde in die Bauchhaut implantiert: die Secretion war monatelang eine sehr rege. Bei keinem dieser Tiere trat nun wochenlang nach dem Eingriff eine Adrenalinerweiterung ein. Somit ist ihr Auftreten nach Pankreasexstirpation erstlich nicht Folge des Ausfalls äußerer Secretion. Ferner können wir schon aus diesen Versuchen mit größter Wahrscheinlichkeit schließen, was aus den später mitzuteilenden Erfahrungen am Menschen mit zwingender Sicherheit sich ergibt, daß der positive Ausfall der Reaktion auch nicht etwa Folge von operativ gesetzten Nebenverletzungen ist: war doch bei den eben genannten Versuchen wie bei Totalexstirpation das Pankreas völlig vom Darm losgelöst worden und hing nur noch am Mesenterialstiel. Wir sind somit zu der Annahme gezwungen, daß es der Ausfall einer inneren Funktion des Pankreas ist, der die Ursache des Auf

tretens der Adrenalinreaktion bildet. Diese Funktion des Pankreas besteht also nach obigen Ausführungen darin, die Erregbarkeit sympathischer Nervelemente mindestens für gewisse Reizarten herabzusetzen.

4. Sind Diabetes und Eintritt der Adrenalinmydriasis bei pankreaslosen Tieren Ausdruck des Ausfalls der gleichen Funktion?

Mit der eben gemachten Feststellung gewinnt die oben von uns zur Erklärung des Pankreas-Diabetes gemachte Annahme die uns zur Anstellung der mitgeteilten Versuche führte, scheinbar eine gute Stütze; es liegt nahe anzunehmen, daß die Bedeutung des Pankreas für die Funktion der mit der Glycogenspeicherung betrauten Organe eine analoge ist wie für die des Dilatator pupillae und darin besteht, daß es die Wirkung der zur Glycogenumwandlung führenden sympathischen Reize hemmt: sein Wegfall müßte entsprechend zu einer Überempfindlichkeit diesen Reizen gegenüber und zu einer dauernden Glycogenumwandlung mit all ihren Konsequenzen führen.

Es ist aber durchaus zu betonen, daß wir es hierbei nur mit einem Analogieschluß nicht aber mit einem Beweis zu tun haben. Wenn es auch a priori nicht sehr wahrscheinlich ist, könnte doch die Hemmung der Adrenalinmydriasis durch das Pankreas Ausdruck einer ganz andersartigen, von seiner Funktion im Zuckerhaushalt unabhängigen Funktion des Pankreas sein. Eine Entscheidung hierüber können natürlich die Versuche mit Totalexstirpation nicht erbringen; denn wird das Pankreas totalexstirpiert, so müssen natürlich sich alle Funktionsausfälle äußern; festzustellen aber, ob die beiden Störungen Ausdruck der gleichen Funktion sind, ist es notwendig zu prüfen ob durch störende Beeinflussung der einen Funktion auch die andre gleichsinnig mit beeinflußt wird.

Zu dieser schwer entscheidbaren Frage liefern die folgenden Versuche einen Beitrag.

a) Versuche am Tier.

Bei dem einen der oben S. 88 erwähnten Fistelhunde, bei dem monatelang die Adrenalinreaktion negativ geblieben war, trat mit der Zeit eine Störung des Kohlehydrathaushaltes ein, darin bestehend, daß zunächst der bis dahin und auch weiter bei Fleischzufuhr keinen Zucker ausscheidende Hund bei Zufuhr von 70 g Stärke reichlich Zucker ausschied. In dieser Zeit wurde zum ersten Mal auch die Adrenalinreaktion am Auge positiv befunden. Sie war es aber nicht dauernd, sondern wechselte, ohne scheinbar in Parallele mit Störung des

Zuckerhaushaltes zu stehen. Ganz constant wurde aber diese Divergenz, als nach einiger Zeit ein completer schwerer Diabetes eintrat, und der Hund im Hunger und bei Fleischzufuhr im Harn D : N = ca 3 ausschied: während der ganzen Dauer dieses Diabetes blieb die Adrenalinreaktion negativ.[1])

Dieser wichtige Befund läßt u. E. zwei Deutungen zu:

entweder: die Hemmung der Adrenalinreaktion am Auge und die Hemmung der Glycogenentladung sind zwei von einander unabhängige Funktionen des Pankreas; die Auffassung, daß die der Exstirpation folgende Störung im Zuckerhaushalt eine der Adrenalinreaktion am Auge analoge sei, wäre darnach irrig. Oder die Funktion ist die gleiche, es genügt aber schon ein geringer Grad ihrer Insuffizienz eine maximal schwere Störung des Zuckerhaushaltes herbeizuführen, ohne daß dabei die Unterhaltung der Hemmung am Auge bereits leiden müßte: diese Auffassung ist möglich, wenn wir bedenken, daß für verschiedene Affinität verschiedener Organe zum gleichen Stoff zahlreiche Analogieen vorliegen.

Für die diagnostische Bedeutung der Adrenalinreaktion lehrt uns schon dieser eine Fall: es kann pankreatogener Diabetes existieren, ohne daß die Adrenalinreaktion positiv zu sein brauchte.

Beim zweiten wie oben operierten Hund machten wir folgende Beobachtungen:

Mehrmalige Prüfung der Augenreaktion und der Kohlehydrattoleranz ergibt monatelang einen völlig negativen Befund.

Im Ausschluß aber an eine subcutane Injektion von 20 g Glycogen trat bei völliger Zuckerfreiheit des Harnes positive Adrenalinreaktion am Auge ein.

26. 11. 1907		Hund erhält 20 g Glycogen subcutan.
27.—28. 11.		Adrenalin + (Harn zuckerfrei).
29. 11.—2. 12.		„ — („ „).
2. 12.	1.45	Hund erhält 75 g Glucose in H_2O per os.
	4^h	Adrenalin + Harn reduziert.
3.—6. 12.		Adrenalin + „ zuckerfrei.
7. 12.		„ — „ „
8. 12.		„ — „ „
9. 12.		„ + „ „

Der Fall gleicht dem vorigen in der einen Beziehung als Intoleranz für Kohlehydrat und positive Augenreaktion annähernd gleichzeitig eintraten. Zweimal schien auch die Augenreaktion durch die Störung des Kohlehydrathaushaltes eingeleitet zu werden.

1) Mit diesem Ergebnis ist gleichzeitig der Beweis geliefert, daß nicht etwa Zuckerreichtum der Gewebe die Augenreaktion auslöst.

Andrerseits trat am 9. Dezember die Augenreaktion, auch ohne daß Zucker gegeben oder im Harn nachweisbar geworden wäre, ein.

Für die oben von uns aufgeworfene Frage lehren diese Tierversuche im Zusammenhang Folgendes: es können bei Pancreasinsuffizienz beide Funktionsausfälle gleichzeitig, sie können aber auch isoliert in die Erscheinung treten und zwar kann einmal die Adrenalinreaction ohne Diabetes ein anderes Mal Diabetes ohne Adrenalinreaction bestehen; darnach ist die Frage ob Diabetes und Augenreaktion Ausdruck des Ausfalls der gleichen (vielleicht für verschiedenartige Organe verschiedenwertigen) Funktion ist, zu verneinen.

b) Versuche am Menschen.

Bekanntlich wird die Diagnose „Pankreas-Diabetes" mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, nicht aber mit Sicherheit in der Klinik gestellt. Es geschieht besonders dann, wenn besondere Begleiterscheinungen auf eine Insuffizienz der „äußeren Secretion" hinweisen, namentlich also wenn Fettstühle vorhanden sind.

Nach dem Vorigen war es nun von besonderem Interesse zu prüfen, ob auch beim Menschen unter Umständen, wo wir wie bei manchen Fällen von Diabetes an Pankreasinsuffizienz denken, eine Pupillenerweiterung durch Adrenalininstillation sich erzielen lasse.

Nachdem bei dem obenerwähnten infolge Pancreassclerose eingetretenen Diabetes beim Hund die Reaktion ausgeblieben war, war der Erfolg beim menschlichen Diabetes nicht vorauszusagen.

Ich war in der Lage bei zehn Gesunden und in summa 48 Patienten der ersten und zweiten medizinischen Klinik den Einfluß der Adrenalininstillation auf die Pupillenweite zu untersuchen.[1]) Unter diesen waren Fälle von Nephritis, Carcinom, Tuberculose, Anämie, Icterus, vitium cordis, Fettsucht, Pneumonie, Tabes und Rheumatismus.

Die Adrenalininstillation wurde einheitlich so durchgeführt, daß in liegender Stellung 3 Tropfen 1 promilliger Lösung instilliert wurden, was nach 5 Minuten wiederholt wurde.

Bei den Gesunden sowenig wie bei den angeführten Krankheiten (36 Fälle) trat nach Adrenalininstillation eine mit bloßem Auge merkbare Änderung der Pupille ein.

1) An dieser Stelle danke ich Herrn Ernst Neubauer, besonders aber Herrn v. Stejskal, der mich durch Anstellung zeitraubender und mühsamer Pupillenmessungen wirksam unterstützte. Die Herren Baumgarten, Falta und Eppinger überließen mir freundlichst Material.

Erst bei einer von Herrn v. Stejskal ausgeführten sehr exakten Pupillenmessung stellte sich heraus, daß auch in diesen Fällen der Pupillendurchmesser um im Durchschnitt 1 mm war vergrößert worden.

Drei weitere Fälle betrafen Basedowkranke. Hier trat bei allerdings nur einem Falle eine sehr starke Adrenalinerweiterung ein.

Die Genese der Erweiterung ist bei Basedow wohl eine ganz andere. Wir wissen, daß dabei gewisse Erscheinungen gesteigerter Sympathicuserregbarkeit vorliegen. Andere wie namentlich Mydriasis fehlen. So darf es nicht wundernehmen, wenn ein den bereits besonders erregbaren Sympathicus treffender Reiz wie Adrenalin, der sonst unwirksam, hier wirksam wird.

18 Fälle betrafen Diabetiker. Bei 8 von diesen war Adrenalininstillation wirkungslos. Darunter waren Fälle von leichtem und schwerem Diabetes, sogar ein im Koma liegender, der außerhalb des Komas einmal Mydriasis gezeigt hatte. Ferner ein Fall von Akromegaliediabetes.

Bei 10 weiteren Diabetikern trat 30—60 Minuten nach der Instillation eine beträchtliche Mydriasis ein.

Auch unter diesen waren Fälle verschiedenster Schwere. Leichte und leichteste, die sogar zur Zeit der Untersuchung zuckerfrei waren und ganz schwere, darunter auch ein Fall von Koma.

Eine ad hoc ausgeführte genaue fachmännische Prüfung ergab in den 6 untersuchten Fällen keinerlei Anhaltspunkte für die Existenz einer Oculomotoriusparese.

Der Ausfall der Reaktion ist darnach beim Menschen ebenso wechselnd wie beim Tier.

Fragen wir nach all diesen Erfahrungen nach der diagnostischen Bedeutung der Reaktion, so glauben wir Folgendes aussagen zu können:

1. Der positive Ausfall der Adrenalinreaktion ist, woferne er nicht vielleicht Ausdruck für eine auch sonst diagnosticierbare Erregbarkeitssteigerung des Sympathicus (Hyperthyreoidosis, Basedow) ist, characteristisch für das Bestehen einer Pankreasaffektion.

2. Tritt er bei Diabetikern ein, so haben wir sonach mit aller Wahrscheinlichkeit den Diabetes als Pankreasdiabetes aufzufassen.

3. Andererseits beweist sein Fehlen beim Diabetes nichts gegen dessen pankreatogenen Ursprung.

Anhang.

1. Von der Voraussetzung ausgehend, die „Hemmung", die vom Pankreas ausgeht, sei Wirkung eines inneren Secretes, habe ich festzustellen versucht, ob etwa im Pankreasvenenblut (in 2 Versuchen von einer Katze, in einem Versuch vom Hund) oder in der defibrinierten Lymphe, die in 2 Versuchen aus einer Ductusthoracicusfistel der Katze, in vieren aus einer vom Hund stammte, ein die Adrenalinempfindlichkeit hemmender Körper physiologisch sich nachweisen lasse. Ich ging derart vor, daß ich die für das ausgeschnittene Auge von Rana esculenta minimal wirksame Adrenalindose feststellte und diese beim Kontrollauge in 0,6 proz NaCl, beim anderen in Serum bez. Lymphe anwandte (0,1 cm Adrenalin + 0,9 cm NaCl bez. Serum oder Lymphe). All diese Versuche verliefen negativ, weshalb ich es unterlasse sie in extenso mitzuteilen.

2. Zahlreiche Versuche, in der Absicht unternommen die minimal blutdrucksteigernde Dose von Adrenalin vor und nach Pankreasexstirpation zu vergleichen, sowie das Verhalten sympathischer Hemmungsnerven (Hypogastricus zur Katzenblase) zu prüfen, führten nicht zu verwertbaren Ergebnissen.

Ergebnisse:

1) **Bei normalen Menschen, Hunden und Katzen ist Adrenalininstillation in den Conjunctivalsack ohne Einfluss auf die Pupillenweite.**
2) **Unter besonderen Verhältnissen tritt aber Mydriasis ein,**
   a) **nach Totalexstirpation des Pankreas (bei Hunden und Katzen); darnach hat das Pankreas die Funktion die Adrenalinempfindlichkeit gewisser, sympathisch innervierter Organe zu hemmen.**
   b) **mitunter bei Pankreasinsuffizienz (bei Tieren künstlich erzeugt).**
   c) **bei manchen diabetischen Menschen (hier ist mit grosser Wahrscheinlichkeit der Diabetes als pankreatogen aufzufassen).**
   d) **bei manchen Fällen von Basedow; hier ist möglicherweise die Adrenalinempfindlichkeit durch Hyperthyreodismus hervorgerufen.**

Literatur.

1) v. Mering und Minkowski, ds. Arch. Bd. 26, S. 371 1889.
2) Naunyn, Der Diabetes melitus. Wien, Hölfer, 1898, S. 416 ff.
3) Kausch, ds. Arch. Bd. 37, S. 274, 1896.
4) Külz, Eckhards Beitr. Bd. 6, S. 117, 1872.
5) Eckhard, „ „ Bd. 8, 77, 1879.
6) Pollack, demnächst zu veröffentlichende Untersuchung.
7) Anderson, journ. of physiol. Bd. 30, S. 290, 1904.
8) Langendorff, Klin. Monatsh. f. Augenheilk. Bd. 38, S. 133, 1900.
9) Lewandowsky, Sitzgsber. der K. Preuss. Ak. d. Wiss. Berlin 1900, S. 1136.
10) Meltzer, Am. journ. of phys. Bd. 11, S. 28, 1904.
11) Langley, journ. of physiol. Bd. 27, S. 237, 1901—02.
12) Lewandowsky, Arch. f. Physiol. 1899, p. 360.
13) Boruttau, Pflügers Arch. Bd. 88, S. 112, 1899.
14) Radziewski, Berl. Klin. Woch. 1898, S. 572.
15) Elliott, journ. of physiol. Bd. 32, S. 401, 1905.
16) Hofmann, Pflügers Arch. Bd. 118, S. 413, 1907.

IX.

Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg.
Direktor: Geheimer Rat Prof. Dr. Krehl.

Beiträge zur Kenntnis der paroxysmalen Hämoglobinurie.

Von

Dr. E. Grafe und Dr. Leo Müller,
Assistenten der Klinik.

Die Frage nach dem Wesen und der Entstehung der paroxysmalen Hämoglobinurie ist durch die Arbeiten von Donath und Landsteiner (3, 4) in ein neues Stadium eingetreten und dadurch einer Lösung nähergebracht worden.

Es gelang ihnen nachzuweisen, daß es sich um das Auftreten eines Autohämolysins handelt.

Sie vermochten ähnlich, wie Ehrlich (7) im abgebundenen Finger, in vitro künstlich einen Anfall hervorzurufen. Wenn sie das Blut samt dem Serum eines Hämoglobinurikers $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde auf 0° abkühlten und dann der Brutschranktemperatur aussetzten, trat jedesmal Hämolyse ein. Auf Grund einer Reihe sehr interessanter Experimente kamen sie dann zu der Ansicht, daß bei den zu hämoglobinurischen Anfällen neigenden Menschen eine im normalen Blut nicht vorkommende Substanz kreist, die die Eigentümlichkeit besitzt, nur in der Kälte von den roten Blutkörperchen gebunden zu werden und mit Hilfe des im Serum stets vorhandenen Complementes diese zur Auflösung zu bringen.

Diese Beobachtungen sind inzwischen von verschiedenen Seiten (6, 13, 17—19) bestätigt worden. Unter diesen Arbeiten haben die Untersuchungen von Widal und Rostaine (17—19) ein besonderes

Interesse, weil in ihnen eine andere Deutung der Tatsachen versucht wird. Sie konnten sich mit der Annahme einer Amboceptorbindung nur in der Kälte nicht befreunden, sondern sehen das Wesentliche bei dem Vorgange der Autohämolyse in einer Insuffizienz einer auch beim normalen Menschen vorkommenden antihämolytischen Substanz des Serums. Sie stützen ihre Anschauung im wesentlichen auf 2 Beobachtungen: Zusatz von inaktiviertem Serum eines Hämoglobinurikers hemmt die Hämolyse in geringerem Grade wie bei Mischung mit normalen inaktiviertem Serum. Die kleinste Menge eines inaktivierten antihämolytisch wirkenden Immunserums, das sie sich durch Vorbehandlung von Kaninchen mit menschlichem Blutserum herstellten, hemmt die Hämolyse durch Hämoglobinurieserum.

Donath und Landsteiner (5) haben diese Angaben dann vor kurzem nachgeprüft, ohne sich von dem Vorkommen einer hemmenden Substanz im Normalserum überzeugen zu können. Die Versuche über die Hemmungsstärke von inaktivem normalen und Hämoglobinurikerserum fielen nicht ganz eindeutig aus, doch ließ sich im ganzen kein deutlicher Unterschied feststellen.

Die letzte Veröffentlichung über den Gegenstand von Choroschilow (1) beschäftigt sich mit 2 typischen Fällen, bei denen es nicht gelang, in vitro den Anfall nachzuahmen.

Bei der großen Seltenheit der Erkrankung und den mancherlei Fragen, die noch der Beantwortung harren, verdient wohl jeder neue Fall einiges Interesse:

H. S. 66 J. Tagelöhner. Erbliche Krankheiten in der Ascendenz fehlen. Zweimal verheiratet, von der ersten Frau, die angeblich an Carcinom des Uterus starb, 6 Kinder, von denen 2 noch leben, kein Abort; die zweite Ehe blieb kinderlos. Diese zweite Frau war wegen chronischer Myocarditis und chronischem Muskelrheumatismus in unserer Behandlung. Irgend welche für Syphilis sprechende Erscheinungen fehlen vollkommen bei ihr, ebenso wie auch S. selbst in der Richtung keine Angaben zu machen vermag.

1861 Variola (Narben noch vorhanden). Im Oktober 1902 wurde S darauf aufmerksam gemacht, daß sein Harn blutig rot aussähe. Seitdem achtete er darauf und machte die Beobachtung, daß der Urin stets rot oder schwarzbraun wurde, wenn er fror. Hände und Füße wurden dann blau und gefühllos. Dies wiederholte sich im Winter bei der Arbeit im Freien fast täglich. Letzter Anfall am Tag vor der Aufnahme ins Krankenhaus. Die in der Regel auf einen Anfall folgende Mattigkeit dauert meist nur 1—2 Tage, ist aber oft so heftig, daß er kein Glied rühren kann. Etwas Bestimmtes über die zum Auftreten des Phänomens notwendige Temperatur vermag S. nicht anzugeben, glaubt aber, daß die Grenze etwa bei + 10° C. liegt. Eine

Ursache für das erste Auftreten der Erscheinungen weiß er nicht. Er hat nie beobachtet, daß Ernährung oder Muskelanstrengungen einen Einfluß auf das Auftreten der Anfälle ausübten. Kein wesentlicher Alkoholismus, venerische Infektion wird strikte negiert.

Status praesens am 17. X. 07.

Kleiner kräftig gebauter, guternährter Mann, etwas blaß. Normale Temperatur. Lungen normal. Geringe Vergrößerung des Herzens nach links mit unreinem ersten Ton an der Spitze und accentuierten zweiten Aortenton. Radioskopisch Erweiterung der Aorta. Geringe Sklerose der peripheren Gefäße mit normalem Blutdruck. Am Abdomen nichts abnormes, Leber und Milz nicht vergrößert, Nieren nicht druckschmerzhaft. Harn sauer, ohne Eiweiß, Zucker und Blut, s = 1008. In dem sehr spärlichen Sediment einzelne Leucocyten und Erythrocyten, in 8 Präparaten 2 granulierte, 1 hyaliner Cylinder, an einzelnen Tagen Spuren von Eiweiss. Blut: 80 % Hb (Sahli) 4 140 000 Erythrocyten, 5600 Leucocyten, geringe Poikilocytose, keine Verschiebung der Art der Leucocyten.

18. 10. Völlig normaler Urinbefund.

22. 10. Nach Anstellung des Ehrlichschen Versuchs keine Veränderung des Blutes.

23. 10. Ein halbstündiges Fußbad von 8° führt zu stechenden Schmerzen in den Füßen, sowie starkem allgemeinem Unbehagen. Es treten sofort hinterher heftige Kreuzschmerzen, krampfhafter Husten, Schüttelfrost und Temperatursteigerung bis 38,3 ° ein. Nach 4 Stunden Abfall der Temperatur unter starkem Schweißausbruch. Das Aussehen des Kranken ist cyanotisch, die Füße sind trotz heißer Einpackungen noch nach Stunden eiskalt. Puls beschleunigt, Blutdruck erhöht, Amplitude vergrößert (v. Recklinghausen). Bis 2 Stunden nach dem Bad ist der Urin normal, dann wird er dunkel, bordeaurot, aber bleibt klar, s = 1012, mikroskopisch hyaline, granulierte, Hämoglobin- und Pigmentcylinder, ganz vereinzelte rote, zahlreiche weiße Blutkörperchen, Eiweißgehalt nach Esbach 1,25 ‰. Das auf der Höhe des Anfalls aus der Cubitalvene entnommene Blut zeigt schon beim Auslaufen deutliche Hämolyse. Erythrocyten 3 700 000, Leucocyten 5200, Hämoglobin 50—55 % (Sahli), kernhaltige, rote Blutkörperchen und Myelocyten in ziemlicher Menge.

24. 10. Rasches Nachlassen der Erscheinungen und Erholung. Milz leicht vergrößert.

Am Morgen Urin schon wieder normal. Im Blut 60 % Hämoglobin, 3 800 000 rote, 5400 weiße Blutkörperchen, 1—2 % Poikilocytose, Normoblasten, unter den Leucocythen 28 % Mononucleäre (auffallend viele große Lymphocyten), 63 Prozent Polynucleäre, 6 Prozent Myelocyten, 3 Prozent Eosinophile. In der nächsten Zeit nach dem Anfall verschwinden langsam die Normoblasten.

25. 10. entlassen.

2. 12. Neuaufnahme, in der Zwischenzeit wieder verschiedene Anfälle. Befund im großen und ganzen gleich geblieben, nur ist jetzt die Leber vergrößert und die Milz deutlich palpabel. Blutbild dasselbe wie bei der 1. Aufnahme. Nach 3 Tagen wieder entlassen.

7. 1. 08. Zum 3. Male aufgenommen, den ganzen Dezember über fast täglich Anfälle.

Über den Lungen vereinzelte bronchitische Geräusche, Leber und Milz nicht mehr palpabel, der Urin enthält etwas Eiweiß und Blutfarbstoff. Blut: keine wesentliche Differenz gegen das letzte Mal.

27. 1. Zur Feststellung der Toleranzgrenze ein Handbad von + 5 °. Nach 10 Minuten beginnen schon die ersten Erscheinungen des Anfalls, nach 15 Minuten wird der Versuch abgebrochen. Es entsteht ein ziemlich heftiger Anfall genau dem früher beobachteten entsprechend. Die Hände sind noch nach Stunden trotz starker Wärmeapplikation eiskalt. Aus der Fingerbeere ist durch Einstich kein Blut zu gewinnen. Das dem Ohrläppchen entnommene Blut sieht fast schokoladenfarben aus. Im Ausstrichpräparat deutliche Poikilocytose. 3500000 rote, 8400 weiße Blutkörperchen, unter diesen wieder 1 Prozent Myelocyten, 68 Polynucleäre, 30 Prozent Lymphocyten, darunter viele auffallend große Exemplare, 2 Prozent Eosinophile, von den roten Blutkörperchen sind vereinzelte kernhaltig. Im Urin im abgeschwächtem Maße Befund wie beim ersten Anfalle.

30. 1. Auffallend rasche Erholung nach dem Anfall. Abends Spaziergang bei + 3 °. Erst nach einer halben Stunde die ersten Zeichen des beginnenden Anfalls (Schmerzen im Kreuz und kaltes Überlaufen), der Versuch wird sofort abgebrochen, und es gelingt durch Bettwärme den Anfall vollkommen zu koupieren, es tritt weder Fieber noch Blutfarbstoff im Blut oder Urin auf.

2. 2. Injektion von 10 ccm eines inactivierten Kaninchenserums, das nach viermaliger Einspritzung von je c. 20 ccm inactiv. Menschenblutes gewonnen war (vgl. Widal und Rostaine 17 19), einige Stunden Schmerzen in der Umgebung der Injektionsstelle.

4. 2. wird zur Feststellung der Toleranzgrenze der Versuch vom 27. 1. wiederholt, diesmal ohne daß es zu einem ausgesprochenen Anfall kam.

7. 2. Zur Feststellung, inwiefern körperliche Anstrengung in Verbindung mit Kälteeinwirkung, das Auftreten des Anfalls beeinflussen, Wiederholung des Versuchs vom 27. 1. Während die Hände ins Wasser von 3 ° C. eintauchten, machte S. Kniebeugen bis zu starkem Ermüdungsgefühl. Nach 14 Minuten ganz geringe Kreuzschmerzen, worauf der Kranke sofort sich mit leichtem Krankheitsgefühl ins Bett legte. Der 1 Stunde später entleerte Urin war stark bluthaltig, nach weiteren $2\frac{1}{2}$ Stunden war jedoch weder chemisch noch mikroskopisch noch spektroskopisch Blut nachzuweisen. Nach diesem Versuch bleibt ein gewisses Krankheitsgefühl bestehen, besonders lange andauernde Kreuzschmerzen.

11. 2. S. klagt über Hals- und Kopfschmerzen (leichte Angina). Weitere Blutuntersuchungen und Fortsetzung der Injektionen mit antihämolytischem Serum werden nicht zugelassen.

12. 2. 08. Entlassung.

31. 3. 08 stellt sich S. nochmals wieder vor. In der Zwischenzeit nur noch 2 mittelstarke Anfälle. Befinden wesentlich besser, Aussehen frischer und kräftiger. Leber noch vergrößert, Milz nicht mehr palpabel.

Im übrigen derselbe Befund wie früher. Die Untersuchung des Blutes ergibt 60 Prozent Hämoglobin, 4 300 000 rote und 7400 weiße Blutkörperchen, unter letzteren 80 Prozent Polynucleäre, 19 Prozent Mononucleäre, 1 Prozent Eosinophile. Poikilocytose, kernhaltige rote Blutkörperchen, sowie Myelocyten fehlen. Im Urin weder Blut noch Eiweiß noch Cylinder.

Es ist wohl kein Zweifel, daß es sich im vorliegenden Falle um eine echte paroxysmale Hämoglobinurie handelt; das ganze Krankheitsbild, vor allem der Charakter und Verlauf der einzelnen Anfälle mit dem typischen Urinbefund entspricht vollkommen den bereits in der Literatur bekannten Beobachtungen. Es ist schon häufig darauf hingewiesen, daß in der Aetiologie Lues die Hauptrolle spielt. Wir haben in unseren Falle durch die Anamnese keine Anhaltspunkte dafür gewinnen können, die Untersuchung ergab keine Zeichen überstandener Lues, die zweifellos vorhandene Atherosklerose und beginnende Aortenaneurysmabildung legen den Gedanken allerdings nahe. Bei der großen allgemein anerkannten praktischen Bedeutung, die die von Wassermann und seinen Schülern ausgearbeitete Methode der Komplementbindung für die Diagnose der Syphilis besitzt, nahmen wir dies Mittel zur Entscheidung der Frage in Anspruch. Herr Dr. Leber-Berlin, dem wir auch auf diesem Wege herzlich danken, hatte die Liebenswürdigkeit, das Serum des Kranken auf seine ablenkende Fähigkeit zu untersuchen. Es zeigte sich eine deutliche Hemmung, und so scheint der Zusammenhang der jetzigen Erkrankung mit einer früher überstandenen Lues sehr an Wahrscheinlichkeit zu gewinnen.

Am klinischen Verlaufe fällt vor allem die außerordentlich wechselnde Menge und Stärke der einzelnen Anfälle auf, die wir im Verlauf der fast 4 Monate, in denen der Patient mit Unterbrechungen bei uns war, beobachten konnten. Während einmal (23. 10. 07) ein halbstündiges Fußbad von + 8 ° C. einen außerordentlich heftigen Anfall auslöste, konnte ein ander Mal ein Handbad von + 5 ° C. (am 4. 2. 08) gut vertragen werden, ebenso wie ein Spaziergang (am 30. 1. 08) bei + 3 ° abends erst nach einer halben Stunde die ersten Krankheits-Erscheinungen hervorrief.

Dieser Wechsel der Empfindlichkeit für Kälteeinflüsse, wie wir ihn bei unserem Kranken sahen und wie er auch sonst schon beobachtet wurde, kann vielleicht auch bis zu einem gewissen Grade

zur Erklärung der auffallenden Erfolge, die Widal und Rostaine (17—19) mit ihrem antihämolytischen Kaninchenserum erzeugten, herangezogen werden. Während im Reagenzglas der Zusatz dieses Serums die Hämolyse des Hämoglobinurikerblutes verhinderte, blieb die Wirkung des Serums von S. im Reagenzglas nach mehreren Einspritzungen ebenso stark wie vorher. Dies haben die beiden französischen Autoren schon selbst festgestellt. Zwar ist damit noch nicht gesagt, daß im Organismus die Wirkung nicht vielleicht doch stattfindet, aber auffallend ist das Ausbleiben der Wirkung in vitro im zweiten Falle immerhin doch, und es ist nicht auszuschließen, daß zufällig nach Einspritzung des Kaninchenserums unabhängig davon die Anfälle leichter wurden, ähnlich wie in unserem Falle, wo der bedeutend gelindere Verlauf des Anfalls am 4. 2. 08 wohl kaum auf die einmalige subcutane Injektion von 10 ccm Kaninchenimmunserum zurückgeführt werden kann.

Das klinische Bild der Anfälle erinnert auffallend lebhaft an die Erscheinungen, die ab und zu nach Transfusion arteigenen Blutes auftreten. Wir hatten zufällig kurz vor der Aufnahme des Kranken in die Klinik Gelegenheit, zweimal diese Folgeerscheinungen zu beobachten, und es verlohnt sich vielleicht, wegen der frappanten Ähnlichkeit das Bild eines solchen Anfalls von Hämoglobinurie nach Transfusion von Menschenblut mit den Zuständen von paroxysmaler Kälte-Hämoglobinurie zu vergleichen.

In beiden Fällen handelt es sich um eine hochgradige aplastische Anämie mit starker Abnahme der Erythrocyten und des Hämoglobins. In einem Falle war sie entstanden im Anschluß an einen sehr schweren Abort und monatelange chronische Durchfälle, im anderen Fall aus unbekannter Ursache. Beide Male versagten sämtliche angewandten Mittel (Eisen-Arsenpräparate etc.) vollständig und darum wurde beschlossen, die in letzter Zeit wieder von Morawitz (15) empfohlene Bluttransfusion zu versuchen. Es wurden das eine Mal 100, das andere Mal 200 ccm steril entnommenes, defibriniertes Menschenblut in die freipräparierte Medianvene am Arm infundiert. Die sich entwickelnden Folgeerscheinungen waren in beiden Fällen identisch.

Etwa 3—4 Stunden nach der Transfusion, die ohne Schwierigkeit vor sich ging, tritt Übelkeit, Erbrechen und schwerstes Krankheitsgefühl auf. Die Temperatur steigt im Schüttelfrost rasch auf 39—40°, in der Nierengegend treten starke Schmerzen auf, ebenso ab und zu leichter Reizhusten. Der vorher völlig normale Urin ist blutig rot gefärbt, enthält deutliche Mengen Eiweiß, im

Centrifugat sehr viel granulierte Cylinder, nur ganz vereinzelte rote Blutkörperchen. Sämtliche Blutproben sind stark positiv, das Spectroscop zeigt ausgesprochen die Bänder des Oxy- und Methämoglobins. Nach etwa 5—6 Stunden, gerechnet vom Beginn der ersten Symptome, fällt unter starkem profusem Schweiß die Temperatur im Laufe weniger Stunden zur Norm ab. Alle Symptome lassen rasch an Heftigkeit nach und nach 24—30 Stunden ist der frühere Zustand wieder erreicht. Dies schwere Krankheitsbild ist den älteren Autoren, wenn auch nicht in allen Einzelheiten, (vgl. Landois (11) wohl bekannt. Einer Erklärung ist es erst dadurch näher gebracht, als man fand, daß im Blutserum verschiedener Menschen, gesunder wie kranker, ein Stoff (Isolysin) vorhanden ist, der auch in vitro arteigene Blutkörperchen zu lösen vermag. Besonders Landsteiner und Leiner (12) haben in dieser Richtung unsere Kenntnisse bereichert.

Es dürfte sich darum wohl empfehlen, vor Anstellung einer Bluttransfusion stets beide Blutarten auf Isolysine zu untersuchen, wenn auch dadurch leider keine absolute Garantie für ein Ausbleiben einer Hämolyse geliefert werden kann. Die Untersuchung des Blutspenders in einem Falle auf Isolysine fiel negativ aus.

Das durch ein Autolysin hervorgerufene Krankheitsbild stimmt, wie der Vergleich beider ergibt, in sämtlichen Zügen mit dem durch ein Isolysin hervorgerufenen überein. In beiden Fällen kommt es durch die Tätigkeit eines im Serum kreisenden Hämotoxins wahrscheinlich ähnlicher Art zu einem raschen Zerfall größerer Mengen von roten Blutkörperchen; die dadurch freiwerdenden Stoffe scheinen offenbar für den eigenen Körper in hohem Grade toxisch zu sein. Sie kommen in größeren Mengen in die Blutbahn und erzeugen auf noch unerklärte Weise das Bild einer schweren akuten Vergiftung mit Reizerscheinungen im Knochenmark, worauf wohl das Auftreten von Gliederschmerzen und Kreuzschmerzen, sowie von Myelocythen und roten kernhaltigen Blutkörperchen hindeutet, ferner in Leber, Milz und Nieren. Unter starken Entzündungserscheinungen von seiten der letzteren Organe werden die Substanzen dann in kurzer Zeit ausgeschieden.

Über den Verbleib der Stromata der zerfallenen roten Blutkörperchen ist nichts bekannt, vielleicht sind sie für die oft noch längere Zeit nach den Anfällen fortbestehende Vergrößerung von Milz und Leber verantwortlich zu machen, wahrscheinlich führt ihre Anhäufung z. T. wohl zu Gefäßverschlüssen und Entzündungserscheinungen, wie schon ältere Autoren angenommen haben. Auch

Gerinnungserscheinungen, wie sie Naunyn (16) u. a. nach Einspritzung von lackfarbenem Blut oder Hämoglobinlösungen in den Gefäßen gefunden haben, spielen gewiß eine Rolle beim Zustandekommen des Krankheitsbildes.

Das Blut des Kranken wurde im ganzen siebenmal untersucht, das erste Mal unmittelbar während des großen und heftigen künstlichen Anfalls am 23. 10. 07, das zweite Mal am 24. 10. 07, das dritte und vierte Mal in einer Zeit völligen Wohlbefindens 2—3 Wochen nach einem Anfalle, das fünfte Mal während des sehr schwachen Anfalls am 7. 2. 08, das sechste Mal kurz danach am 10. 2. 08, das letzte Mal am 31. 3. 08. Das Blut wurde jedesmal durch Punction der gestauten Vena mediana steril gewonnen.

Bei der Anstellung des Donath-Landsteinerschen Bindungsversuches in der Kälte ergab sich bei den 7 Blutproben ein sehr bemerkenswerter Unterschied. Deutlich positiv fiel er nur bei der dritten Untersuchung aus, schwach positiv bei der vierten und siebenten, in den anderen Fällen gelang er selbst bei Zusatz sehr großer Serummengen nicht. Es wurden stets zu 3 Tropfen gewaschenen Blutes 10—20 Tropfen vom Serum des Hämoglobinurikers, das durch Auspressen aus dem Blutkuchen gewonnen war, zugesetzt, das Gemisch $^1/_2$ Stunde in schmelzendes Eis gesetzt und dann unter mehrfachem Umschütteln 3 Stunden im Brutschrank von 37° gelassen. Der wechselnde Ausfall des Versuchs hat auf den ersten Blick etwas Befremdendes an sich. Donath und Landsteiner (4) hatten an einzelnen Kranken ein Schwanken in der Stärke der Reaktion in vitro beobachtet, ein völliges Versagen nur einmal kurz nach einem Anfall. Sie erklären diese Tatsache durch Aufbrauch des Lysins. Ein Ausbleiben der Reaction in vitro unabhängig von einem Anfalle ist unseres Wissens bisher noch nicht beobachtet worden.

Vielleicht liegen in einem von Choroschilow (1) beobachteten Falle die Verhältnisse ähnlich. Hier gelang angeblich der Kälteversuch kein einziges Mal, leider fehlt die Angabe, wie weit die einzelnen Untersuchungen zeitlich auseinander lagen und zu den Anfällen sich verhielten. Es wäre möglich, daß Ch. gerade in einer Periode experimentierte, in der der Lysingehalt des Blutes besonders gering war, und das könnte wohl auch der Grund sein, warum er die Befunde von Donath und Landsteiner, sowie Widal und Rostaine nicht bestätigen konnte.

Der Grund des Ausbleibens der Hämolyse im Reagenzglasversuch war in den 4 Fällen nicht immer derselbe. Besonders

interessant ist in dieser Richtung das Ergebnis der Untersuchungen in dem ersten starken Anfall. Das Blut gerann in diesem Falle sehr rasch, im Verlauf einiger Stunden war jedoch der Blutkuchen wieder gelöst, wie es Hayem (10) zuerst beschrieben hat. Das darüber stehende Serum hatte eine deutliche rote Farbe. Zur Gewinnung der Blutkörperchen wurde das Blut z. T. mit Kaliumoxalat, z. T. mit Hirudin versetzt, z. T. mit Glasperlen geschüttelt. Es zeigte sich kein Unterschied in dem Verhalten der auf verschiedene Art behandelten Blutkörperchen.

Es wurde zunächst der Einfluß verschiedener Sera auf die Blutkörperchen des Hämoglobinurikers geprüft. Die Mischung wurde jedesmal in der oben beschriebenen Art behandelt.

Versuchsanordnung	Ergebnis
3 Tr. Blut von S + 10 Tr. aktives Serum von S.	Rötung nicht stärker wie bei derselben Menge Serum von S. ohne Blutkörperchenzusatz
3 Tr. Blut von S + 10 Tr. aktiven Serums eines Gesunden	Schwache aber deutliche Hämolyse
3 Tr. Blut von S + 2 Tr. aktiven Meerschweinchenserums	Deutliche Hämolyse
3 Tr. Blut von S + 4 Tr. aktiven Hammelserums	Deutliche Hämolyse
Meerschweinchen- und Hammelserum wie vorher + 2 Tr. Bluts eines Gesunden	Keine Hämolyse

Wenn es auch schwer zu entscheiden ist, ob bei einer schon von Anfang an rötlichen Flüssigkeit die Intensitität der Farbe etwas zugenommen hat oder nicht, so ließ sich wenigstens sicher sagen, daß ein deutlicher Untersehied nicht zu sehen war. Während also das Serum des Hämoglobinurikers selbst nicht die eigenen Blutkörperchen zu lösen vermochte, trat die Hämolyse nach Zusatz von aktivem Menschen- und Tierserum zu den gewaschenen Blutkörperchen ein. Dieser auffallende Befund legte den Gedanken nahe, daß die roten Blutkörperchen des Hämoglobinuriker den Amboceptor bereits gebunden hatten, daß es aber dem Serum an der zur Hämolyse nötigen Menge von Complement fehlte.

Der Beweis für die Richtigkeit der ersten Vermutung konnte dadurch geführt werden, daß auch ohne vorherige Abkühlung im Brutschrank eine Hämolyse durch Menschen- und Tierserum eintrat.

Das Serum des Haemoglobinurikers wurde in verschiedenster Weise auf seinen Complementgehalt geprüft. Zunächst ließen wir es auf 1 ccm einer fünfprozentigen Hammelblutkörperaufschwemmung im Brutschrank wirken. Während normales Menschenserum bereits n Mengen von 0,3—0,1 komplett löst, blieb der Zusatz von 1,0 ccm des Serums von S. völlig wirkungslos. Da der Grund möglicherweise in einem Fehlen geeigneter Amboceptoren liegen konnte, nahmen wir als Amboceptor ein Hammelkaninchenimmunserum, dessen Titer 0,001 war. Um hier komplette Haemolyse von 1 ccm fünfprozentiger Hammelblutaufschwemmung herbeizuführen, genügen die kleinsten Mengen normalen aktiven Menschenserums (0,01—0,02ccm), in unserem Falle gelang es nicht einmal mit 1,0 ccm Serums von S. auch nur eine Spur Haemolyse zu erhalten. Möglicherweise war die Ursache des Ausbleibens der Haemolyse das Vorhandensein eines Anticomplements oder einer komplementablenkenden Substanz. Gerade die Beziehung zu Lues ließen hieran denken. Diese Möglichkeit ließ sich jedoch sofort durch folgenden Versuch ausschließen:

0,5 ccm aktives Serum von S. + 0,1 ccm Meerschweinchenserum werden für 1 St. in den Brutschrank gestellt, dann wird 0,001 ccm Hammelkaninchenserum sowie 1 ccm einer fünfprozentigen Aufschwemmung hinzugesetzt und die Probe von neuem für 2 Stunden der Brutschranktemperatur ausgesetzt, es tritt komplette Hämolyse ein, für die die große Menge des Serums von S. nicht verantwortlich gemacht werden kann, da 0,5 ccm Hammelblut nicht auflösen. Die Kontrolle ohne Serum von S. zeigte gleichfalls völlige Lösung.

Durch diese Versuche ist mit Sicherheit festgestellt, daß im Blute unseres Hämoglobinurikers auf der Höhe eines besonders schweren Anfalls wohl von den roten Blutkörperchen der Autoamboceptor in genügender Menge schon gebunden war, daß aber infolge Fehlen des Complements eine Auflösung noch nicht eintreten konnte. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir in dieser interessanten Erscheinung eine Schutzwirkung des Organismus erblicken. Durch Aufbrauch des Complementes in der Blutbahn oder Zurückhaltung in den Geweben schiebt der Körper dem Fortschreiten der Hämolyse einen Riegel vor, ehe es zu einer tiefgreifenden Schädigung des Organismus kommt. Für dem im Vacuum bei 37 Grad eingedampften Urin gelang der Nachweis des Amboceptors nicht.

Am Tage nach der Beendigung des Anfalls wurde das Blut von neuem untersucht. Es zeigte noch einen schwach rötlichen Farbenton, Fibrinolyse trat nicht ein. Auch diesmal gelang der Kälteversuch in vitro nicht. Das Complement war noch nicht wieder

regeneriert worden. Während jedoch die während des Anfalls selbst gewonnenen Blutkörperchen durch Menschen- und Tierserum komplettiert werden konnten, war das jetzt nicht mehr der Fall.

Es scheint also diesmal nicht nur eine Insufficienz des Complements, sondern auch des Amboceptors vorzuliegen. Wie erwähnt haben dies auch Donath und Landsteiner schon einmal beobachtet und erklären es ganz ähnlich.

Die geschilderten Befunde sind jedoch nur bei einem schweren Anfall zu erheben, das nach einem leichten Anfall untersuchte Blut ergab zwar auch keine Hämolyse in vitro, jedoch war das Complement in genau derselben Stärke und Menge vorhanden, wie im normalen Serum.

Bei einer zwei Wochen nach dem ersten schweren Anfalle vorgenommenen Untersuchung fiel der Donath-Landsteinersche Versuch deutlich positiv aus. Wir prüften die von diesen Autoren gemachten Angaben im einzelnen durch und konnten sie in jeder Weise bestätigen. Es zeigte sich, daß das Blutserum unseres Kranken auch Isolysine enthielt.

Zwei Tropfen Blut von F. (leidet an Muskelrheumatismus) werden zusammen mit zehn Tropfen aktiven Serums von S. erst für eine halbe Stunde der Temperatur von 0 Grad, dann für 3 Stunden der Brutschrankwärme ausgesetzt. Es trat eine starke Hämolyse ein. Bei dem Blute eines anderen Kranken, der an Ulcus ventriculi litt, war die Auflösung der Blutkörperchen nicht so ausgesprochen.

Der Gehalt an Heterolysinen wurde bei Kaninchen- und Hammelblut untersucht. Zwei Tropfen Kaninchenblut + 10 Tropfen inact. Haemoglobinurikerserum werden ½ Stunde in Eiswasser gekühlt, dann fünf Tropfen Kaninchenserum zugesetzt und die Probe für drei Stunden im Brutschrank belassen. Es trat sehr starke Hämolyse ein. Mit zwei normalen Seris gelang der Versuch nicht, ebenso kam es bei Anwendung von Hammelblut zu keiner Hämolyse.

Zur Feststellung der Toleranzgrenze des Blutes bei unserem Kranken setzten wir nach dem Vorgange von Donath und Landsteiner 2 Tropfen Blut + 10 Tropfen Serum Temperaturen von 0°, 5°, 10° und 15° aus, die Empfindlichkeitsgrenze lag zwischen 0° und 5°, also ziemlich niedrig.

Widal und Rostaine hatten zuerst die auffallende Tatsache einer Hemmung der Hämolyse durch Zusatz von inaktiviertem Blutserum sowohl von dem Haemoglobinuriker selbst wie von anderen Individuen gefunden, und zwar hatten sie die Beobachtung gemacht, daß das Serum des Hämoglobinurikers schwächer hemmte wie das

von gesunden Individuen. Da diese Tatsache eine Hauptstütze für ihre Auffassung von der Insufficienz einer „substance antisensibilatrice" im Hämoglobinurikerserum ist und Donath und Landsteiner diesen Befund als Regel nicht bestätigen konnten, haben wir auch in dieser Richtung Untersuchungen angestellt:

1 ccm inaktiv. Haemoglobinurikerserum + 2 Tropfen normales Menschenblut wird $^1/_2$ Stunde in Eis gehalten, dann in Eis abzentrifugiert und der Bodensatz mehrmals mit physiolischer Kochsalzlösung gewaschen, dann 0,5 ccm aktives Haemoglobinurikerserum zugefügt, die Probe wieder $^1/_2$ Stunde bei 0^0 abgekühlt und dann für drei Stunden in den Brutschrank gesetzt. Es trat eine Spur Hämolyse ein.

Bei Verwendung von inaktivierten normalen Menschenserum an Stelle des Serum von S. und im übrigen gleicher Versuchsordnung bleibt jede Spur von Hämolyse aus. Der Unterschied ist jedoch so gering, daß damit eine Entscheidung der Frage nach der Insufficienz des Antiautoamboceptors nicht getroffen werden kann. Auf Grund theoretischer Erwägungen ist es wohl auch nicht möglich, hier zur Klarheit zu kommen, da die Ansicht der französischen Autoren durch die von ihnen herangezogenen Beobachtungen von Bordet, Metschnikoff und Besredka leidlich gestützt ist. Andererseits muß man Donath und Landsteiner darin Recht geben, daß die Annahme eines Gleichgewichts von einem Autoamboceptor und Antiautoamboceptur in normalem Serum etwas kompliziert ist und schwer auf ihre Richtigkeit zu prüfen ist, während ihre eigene Erklärung ungezwungener ist. Zwar unterliegt es keinem Zweifel, daß dauernd auch im gesunden Körper große Mengen von roten Blutkörperchen zerfallen, aber es bleibt immerhin doch fraglich, ob es notwendig ist, zur Erklärung dieser Tatsache einen hypothetischen spezifischen Amboceptor heranzuziehen.

In den letzten Jahren sind durch die verschiedensten Autoren Delezenne, (2) Friedemann, (9) Wohlgemuth (20) u. a. nicht specifisch wirkende Autolysine nachgewiesen, die sehr wohl an der Zerstörung der roten Blutkörperchen in den Organen beteiligt sein könnten. Auf diese Hämolysine wirkt das Blutserum zum Teil hemmend. Wir überzeugten uns, daß das Serum von S. in dieser Richtung sich genau so verhielt wie jedes andere Menschenserum.

Da es manchmal gelingt, aus dem Serum beim Meerschweinchen durch Alkoholfällung eine hämolytisch wirksame Substanz zu erhalten (Friedemann (9)), versuchten wir, ob das Serum von S. in dieser Beziehung ein ähnliches Verhalten darbot. Es zeigte sich jedoch, daß weder in den Alkohol- noch in den Aetherextrakt das Hämo-

lysin überging, vielmehr wurde es durch beide Behandlungsarten zerstört.

Die Herkunft dieses eigentümlichen spezifischen Autohaemolysins bleibt noch immer in Dunkel gehüllt. Der nahe Zusammenhang mit einer syphilitischen Erkrankung ist in den meisten Fällen ebenso wie bei dem unsrigen nachgewiesen. Durch die Arbeiten über die Bedeutung der Complementbindungsmethode von Wassermann sind interessante Eigenschaften der im Blut der Syphilitischen noch viele Jahre nach der Infection kreisenden, vielleicht spezifischen Stoffe gefunden worden.

Von einiger Bedeutung erscheinen die jüngst gefundenen Tatsachen, daß statt wässeriger Auszüge syphilitischer Organe Alkoholextrakte normaler Lebern (Fleischmann (8)) und Herzen (Michaelis (14)) zur Anstellung der Wassermannschen Reaktion benutzt werden können. Danach wäre es tatsächlich denkbar, daß ein auch im normalen Gewebe vorhandener, dort aber fester verankerter Stoff bei Syphilis in Freiheit gesetzt ist. Vielleicht ist es eine ähnliche Substanz, die bei dem Haemoglobinuriker in den Kreislauf gerät und dort unter dem Einfluß der Kälte ihre zerstörende Tätigkeit entfaltet, während das manchmal auch im normalen Serum vorhandene, wohl nahe verwandte Isolysin, nicht die eigenen, wohl aber die arteigenen Blutkörperchen zu schädigen vermag.

Literatur.

1) Choroschilow: Zur Frage der Pathogenese der paroxysmalen Haemoglobinurie. Ztschr. für klin. Medizin Bd. 64, 5—6 Heft, S. 430, 1907.
2) Delezenne, Compt. rend. de la société de biologie Bd. 55, p. 171.
3) Donath und Landsteiner, Über Paroxysmale Haemoglobinurie. Münch. Mediz. Wochenschr. 1904. No. 36.
4) dieselben, Über Paroxysmale Haemoglobinurie. Ztschr. für klin. Medizin. Bd. 58, S. 173, 1906.
5) dieselben, Weitere Beobachtungen über paroxysmale Haemoglobinurie. Centralblatt f. Bacter. Bd. 45, p. 205, 1907.
6) Eason, Edinb. Medizin. Journ. 1906, p. 46.
7) Ehrlich, Charité-Annalen 1885, Bd. X, S. 142.
8) Fleischmann, Berl. Klin. Wochenschr. 1908, Nr. 12.
9) U. Friedemann, Ueber ein komplexes Haemoylsin der Bauchspeicheldrüse. Deutsch. Medizin. Wochenschrift 1907, Nr, 15.

10) Hayem, Leçon sur les maladies du sang, Paris 1901.
11) Landois, Die Transfusion des Blutes, Leipzig 1875.
12) Landsteiner und Leiner, Ueber Isolysine und Isoagglutinine im menschlichen Blut. Centralbl. f. Bacteriol. Bd. 38, p. 458, 1905.
13) Langstein, Mediz. Klinik 1905, Nr. 45.
14) L. Michaelis, Diskussionsbemerkung in der Berl. med. Gesellsch. am 11. 3. 08.
15) Morawitz, München, Mediz. Wochenschr. 1907, S. 767.
16) B. Naunyn, Untersuchungen über Blutgerinnung im lebenden Tiere und ihre Folgen. Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmakologie, Bd. 1, S. 1, 1873.
17—19) Widal et Rostaine, Compt. rend. de la société de biologie. Séances de 18 et 25 février et 4 mars 1905.
20) Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. Bd. IV, p. 271, 1907.

X.

Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Greifswald.
(Direktor: Prof. Dr. O. Minkowski).

Über die Beziehungen der Umgebungstemperatur zur Zuckerausscheidung beim Pankreasdiabetes.

Von

Privatdozent Dr. **Ed. Allard**, Oberarzt der Klinik.

Die Beobachtungen Lüthje's[1]) über die Abhängigkeit der Zuckerausscheidung von dem Wechsel der Umgebungstemperatur bei pankreaslosen Hunden sind seither vielfach Gegenstand eingehenderer Diskussion gewesen, zumal eine völlig befriedigende Erklärung für das außerordentlich interessante Verhalten der diabetischen Tiere bis jetzt nicht gegeben werden konnte und sich zudem auch herausstellte, daß nicht alle Tiere, die durch die Pankreasexstirpation diabetisch gemacht wurden, den wechselnden Umgebungstemperaturen gegenüber in gleicher Weise reagierten. Ich habe seiner Zeit zuerst in einem Vortrage[2]) über einige Untersuchungen berichtet, aus denen sich ein differentes Verhalten der diabetischen Hunde ergab.

Lüthje fand, daß bei pankreasdiabetischen Hunden je nach dem Wechsel der Außentemperatur ganz erhebliche Differenzen in den Harnzuckermengen auftraten, und zwar wurden diese um so größer, je niedriger die Temperatur war und umgekehrt. Es zeigte sich ferner, daß gegenüber den großen Schwankungen der Zuckermengen die geringen des Stickstoffs im Harn gar nicht in Betracht

1) Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1905.

2) Sitzung d. Med.-Vereins in Greifswald am 7. Juli 1906. Referat Deutsch. med Wochenschrift 1906.

kamen, so daß der Effekt der Umgebungstemperatur in besonders charakteristischer Weise in den Werten für den Quotienten D:N zum Ausdruck kam. Je höher die Außentemperatur und je niedriger also bei fast gleichbleibender Stickstoffausscheidung die Zuckermengen, um so kleiner mußte demnach der Wert für D:N werden und umgekehrt. Diese Art der Beeinflussung der Zuckerausscheidung durch die Temperatur sah Lüthje bei allen seinen Hunden, sowohl bei reiner Eiweißnahrung als im Hunger.

Die Resultate Lüthje's wurden dann von Almagia und Embden[1]) nachträglich zur Erklärung von Schwankungen in der Zuckerausscheidung herangezogen, die ihnen vorher nicht recht erklärlich gewesen waren. Ihre Versuche — es handelte sich um die Wirkung von Alaninfütterung — waren vor der Veröffentlichung Lüthje's bereits abgeschlossen. Nachdem ihnen die Resultate bekannt geworden waren, fanden sie eine Bestätigung derselben darin, daß ihre Hunde teils im Sommer operiert waren, teils im Winter in geheizten bezw. ungeheizten Räumen untergebracht waren, und die schwankenden Zuckermengen sich dementsprechend verhielten.

Im folgenden Jahre[2]) konnte ich über einige Versuche berichten, die ich an vier Hunden anstellte, von denen drei durch totale, einer durch partielle Exstirpation des Pankreas diabetisch gemacht waren. Bei keinem der ersteren konnte ich den wechselnden Umgebungstemperaturen entsprechende Schwankungen in der Größe der Zuckerausscheidung im Sinne Lüthje's konstatieren, wohl aber bei dem Tiere mit partieller Exstirpation.

Dem gegenüber fand Lüthje[3]) bei einer neuen Versuchsreihe, die durch meine abweichenden Resultate veranlaßt war, seine ursprünglichen Befunde durchaus bestätigt. Nach mir hat jedoch auch Falta[4]) bei pankreasdiabetischen Hunden die gleichen Beobachtungen machen können wie ich, ebenso in jüngster Zeit Mohr[5]), dessen Tiere ebenfalls einen gesetzmäßigen Einfluß der Umgebungstemperatur auf die Größe der Zuckerausscheidung nicht erkennen ließen. Die ebenfalls von den Lüthje'schen abweichenden Untersuchungen von Basch[6]) und Kohler[7]) möchte ich hier nur kurz erwähnen, ohne sie weiterhin eingehend zu diskutieren, da sie an phloridzindiabetischen Tieren angetellt sind.

1) Kongr. f. inn. Med. 1905 und Hofmeisters Beiträge Bd. 7.
2) l. c. 3) Kongr. f. inn. Med. 1907.
4) Ebenda.
5) Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. IV. Bd. 1907.
6) Münch. med. Woch. 1906.
7) Diss. inaug. Berlin 1907.

Inzwischen habe ich noch einige weitere Versuche an Hunden mit totaler und partieller Pankreasexstirpation[1]) gemacht, die in gleichem Sinne wie meine erstberichteten ausgefallen sind. Ich gebe in folgendem zunächst die Versuchsprotokolle der sämtlichen untersuchten Tiere:

Tab. I.

Schwarzbrauner Teckel. 9000 gr. 3. 11. 05: Subkutane Transplantation eines Pankreasstückes. 24. XI.: Exstirpation des abdominalen Pankreasrestes. 15. XII.: Entfernung des subkutanen Drüsenstückes. 16. XII.: Beginn des Versuchs. Gewicht 8600 gr.

Tag	Harnmenge	Spez. Gew.	N gr	Zucker gr	D/N	Temperatur Grad	Nahrung
1.	350	1070	10,94	36,61	3,35	22	500 gr Fleisch
2.	510	1055	12,91	39,75	3,08	22	" "
3.	580	1051	12,96	41,25	3,18	23	" "
4.	625	1042	11,76	37,60	3,20	23	" "
5.	640	1052	13,39	42,24	3,15	6—9	" "
6.	135	1060	3,50	7,84	2,24	23	Frißt nicht. † nach 12 Stunden.

Tab. II.

Gefleckter Terrierbastard. Gewicht 7100 gr. Totalexstirpation 14. 3. 07. Beginn des Versuchs 17. 3. 07. Gewicht 6600 gr.

Tag	Harnmenge	Spez. Gew.	N gr	Zucker gr	D/N	Temperatur Grad	Nahrung
1.	290	1062	9,084	21,20	2,33	23	75 gr Fleisch
2.	240	1052	8,980	22,30	2,49	30	100 " "
3.	305	1055	6,691	20,50	3,06	6—10	100 " "
4.	320	1053	7,536	22,50	2,99	30	200 " "
5.	410	1044	7,658	19,50	2,55	15—9	200 " "

Tab. III.

Schwarzer Teckel. Gewicht 7000 gr. Totalexstirpation 19. 3. 06. Beginn des Versuchs 21. 3. 06. Gewicht 6200 gr.

Tag	Harnmenge	Spez. Gew.	N gr	Zucker gr	D/N	Temperatur Grad	Nahrung
1.	477	—	8,973	20,40	2,27	20	Hunger
2.	500	1033	7,251	18,00	2,48	21—26	Rinderserum 400 ccm
3.	470	1033	7,574	18,40	2,43	29—30	" "
4.	400	1042	8,153	19,10	2,34	9—12	" "
5.	208	1048	5,789	11,10	1,92	6—9	Hunger
6.	250	1044	6,102	12,80	2,11	24—26	"
7.	365	1042	7,427	18,10	2,44	20—21	"
8.	274	1039	5,733	13,40	2,34	20—21	"

[1]) Die Operationen wurden von Prof. Minkowski ausgeführt.

Tab. IV.

Schwarzer Spitzbastard. Gewicht 7100 gr. Totalexstirpation 3. 5. 06. Beginn des Versuchs 6. 5. 06. Gewicht 6550 gr.

Tag	Harnmenge	Spez. Gew.	N gr	Zucker gr	D/N	Temperatur Grad	Nahrung
1.	175	1053	4,983	8,3	1,66	20—22	Rinderserum 400 ccm
2.	140	1042	4,466	3,1	0,69	29	" "
3.	192	—	4,430	7,45	1,68	20—16	" "
4.	200	1042	3,878	7,20	1,86	20—25	" "
5.	255	1035	3,932	6,60	1,68	19—25	" "
6.	170	1050	4,144	7,20	1,73	18—12	" "
7.	80	1053	2,205	2,60	1,18	15—18	Hunger
8.	175	1032	3,233	3,50	1,08	14	"
9.	150	1022	1,833	2,30	1,25	14—15	"
10.	320	1025	3,744	4,10	1,09	30—32	Hunger. Säuft viel.
11.	480	1019	2,380	3,80	1,60	30—31	" " "
12.	480	1012	1,743	3,30	1,89	14—11	50 gr Fleisch
13.	275	1018	1,841	4,70	2,55	10—12	Hunger

Tab. V.

Gelbweißer Terrierbastard. Gewicht 10000 gr. Partielle Exstirpation 17. 11. 06. Der Diabetes entwickelt sich allmählich im Laufe der nächsten Wochen. Beginn des Versuchs 7. 1. 07. Gewicht 7220 gr.

Tag	Harnmenge	Spez. Gew.	N gr	Zucker gr	D/N	Temperatur Grad	Nahrung
1.	560	1055	19,92	21,20	1,06	23	750 gr Fleisch
2.	605	1050	16,23	17,10	1,06	23	" "
3.	330	1057	12,56	16,00	1,27	23	" "
4.	460	1055	18,44	19,00	1,03	23	" "
5.	470	1057	19,28	19,80	1,03	30—32	" "
6.	400	—	19,29	12,50	0,65	23	" "
7.	485	1053	20,52	14,60	0,71	15—12	" "
8.	445	1058	17,42	22,40	1,28	15—12	" "
9.	340	1057	12,40	18,00	1,45	15—12	" "
10.	405	1058	17,05	20,40	1,20	11—12	" "
11.	380	1048	12,53	14,20	1,13	29—30	" "
12.	460	1051	14,22	17,60	1,23	30	" "
13.	640	1051	21,67	29,00	1,30	13—8	" "
14.	450	1058	16,98	22,90	1,35	13—0	" "
15.	340	1057	12,39	18,80	1,52	30	" "
16.	480	1059	18,52	26,40	1,42	23—16	" "

Tab. VI.

Derselbe Hund wie Tab. V. Beginn des Versuchs 26. 2. 07. Gewicht 6050 gr.

Tag	Harnmenge	Spez. Gew.	N gr	Zucker gr	D/N	Temperatur Grad	Nahrung
1.	630	1055	21,43	34,40	1,60	22—23	750 gr Fleisch
2.	480	1061	19,88	26,60	1,34	22	" "
3.	500	1052	18,62	25,60	1,37	8—10	" "
4.	460	1060	18,59	24,10	1,30	10	" "

Tab. VII.

Derselbe Hund wie Tab. V und VI. Beginn des Versuchs 20. 3. 07. Gewicht 5150 gr.

Tag	Harnmenge	Spez. Gew.	N gr	Zucker gr	D/N	Temperatur Grad	Nahrung
1.	480	1060	18,88	22,70	1,12	30	750 gr Fleisch
2.	420	1056	14,39	19,30	1,31	15—12	" "
3.	320	1054	15,44	12,00	0,77	30	300 gr "
4.	370	1045	8,55	9,80	1,14	5—9	" "
5.	410	1031	10,48	5,50	0,53	30	" "
6.	440	1032	9,00	10,50	1,17	10	" "
7.	300	1031	9,10	0,00	0,00	30	" "
8.	575	1021	10,76	4,60	0,43	30	" "
9.	530	1021	8,96	3,60	0.40	30	" "

Tab. VIII.

Schwarzer Terrierbastard. Gewicht 6500 gr. Partielle Exstirpation 26. 2. 06. Der Diabetes entwickelt sich langsam im Laufe mehrerer Wochen. Beginn des Versuchs 24. 3. 06. Gewicht 4670 gr.

Tag	Harnmenge	Spez. Gew.	N gr	Zucker gr	D/N	Temperatur Grad	Nahrung
1.	570	1040	13,24	31,80	2,41	29—30	550 gr Fleisch
2.	760	1050	18,87	46,90	2,49	9—11	" "
3.	715	1040	17,03	44,70	2,63	30—31	" "
4.	815	—	17,21	49,20	2,86	9—12	" "

Tab. IX.

Derselbe Hund wie Tab. VIII. Beginn des Versuchs 6. 5. 06. Gewicht 3640 gr.

Tag	Harnmenge	Spez. Gew.	N gr	Zucker gr	D/N	Temperatur Grad	Nahrung
1.	260	1031	3,919	9,30	2,37	20—22	200 gr Fleisch 2 Eier
2.	340	1031	4,102	9,4	2,29	29—30	" " "
3.	268	—	3,450	10,1	2,92	29—34	" " "
4.	245	1032	3,570	7,50	2,10	25	" " "
5.	300	1025	3,675	9,3	2,53	22—25	" " "
6.	425	1025	3,948	8,5	2,71	22	" " "
7.	300	1037	4,213	12,00	2,85	22	" " "
8.	510	1025	5,194	14,30	2,75	22	" " "
9.	470	1030	5,291	15,9	3,00	19—13	" " "
10.	480	1035	5,375	14,8	2,75	12	" " "
11.	345	1039	5,340	16,2	3,03	11	" " "
12.	380	1031	5,131	11,1	2,16	30—32	" " "
13.	420	1029	5,291	12,2	2,03	30—32	" " "
14.	365	1029	4,969	18,6	3,74	14—11	" " "
15.	395	1039	5,404	20,4	3,77	10—11	" " "
16.	380	1022	4,416	5,9	1,29	30—34	" " "
17.	365	1039	4,698	16,9	3,59	10—13	" " "
18.	475	1045	6,805	25,8	3,79	10—13	400 gr " "
19.	480	1040	7,907	20,4	2,58	14—16	" " "
20.	385	1026	5,165	8,6	1,67	30—34	" " "
21.	350	1031	5,641	9,4	1,67	25	" " "

Wie aus den Tabellen I—IV ersichtlich, ist bei allen Hunden mit totaler Entfernung des Pankreas ein gesetzmäßiger Einfluß der Außentemperatur auf die Größe der Zuckerausscheidung nicht zu konstatieren. Zwar finden sich zuweilen in der Kälte höhere Zuckerwerte als in der Wärme, aber dann schwanken auch durchweg die N-Werte in gleichem Sinne, andererseits werden auch nicht selten die größeren Zuckermengen gerade in der Wärme ausgeschieden. Schon in seiner ersten Mitteilung hatte Lüthje auf den möglichen Einfluß der Nahrungszufuhr hingewiesen, da er in manchen Fällen einen weniger prägnanten Ausschlag bei einigen Tieren beobachtete, und in der Tat konnte er später[1]) zeigen, daß bei Tieren, die in typischer Weise auf den Wechsel der Außentemperatur reagierten, diese Reaktion ausblieb, sobald sie mit ausreichenden Mengen Eiweiß und vor allem mit Fett ernährt wurden. Aber auch die Beachtung dieser Verhältnisse erwies sich bei meinen totaldiabetischen Hunden als gleichgültig. Sowohl bei reichlicher, als bei geringer Fleischzufuhr (Tab. I und II), ebenso wie bei Fütterung mit Rinderserum und im Hunger (Tab. III und IV) blieben die Schwankungen der Zuckermengen und der Werte für den Quotienten D-N im Sinne Lüthje's aus. Wurde bei niedriger Temperatur eine größere Zuckermenge ausgeschieden, dann fand sich auch der Harnstickstoff vermehrt als Zeichen der vermehrten Eiweißzersetzung, so daß der Quotient D : N nicht wesentlich verändert wurde. Daß aber bei den totaldiabetischen Tieren andere Einflüsse, als der Temperaturwechsel die Höhe der Zuckerausscheidung stärker beherrschen, illustriert die öftere Beobachtung einer besonders hohen Zuckermenge gerade in der Wärme.

Angesichts des Fehlens jeder anderen plausiblen Erklärungsmöglichkeit für das von den Lüthjeschen abweichende Verhalten meiner Hunde, blieb nur übrig, die Reaktion von Hunden zu untersuchen, deren Pankreas nur partiell exstirpiert war, und bei denen die quantitativen Verhältnisse der Zuckerausscheidung nach den Untersuchungen Minkowskis[2]) sich in ganz anderer Weise gestalten, als bei den totalexstirpierten. Es zeigte sich nun in der Tat, daß Tiere nach der partiellen Exstirpation des Pankreas unter gewissen Bedingungen bei wechselnden Außentemperaturen sich in den Schwankungen der Zuckermengen und der Werte für

1) Kongr. f. inn. Med. 1907.

2) Untersuch. über d. Diabetes mellitus nach Exstirpation d. Pankreas. Leipzig 1893.

D:N ganz in derselben Weise verhielten, wie es Lüthje gefunden hat. (Tab. VII. und IX.). Ebenso lassen die Tabellen VI. und VIII., erkennen, daß die gleichen Hunde entsprechend den Angaben Lüthjes bei reichlicher Nahrungszufuhr die typische Reaktion vermissen lassen, während wir oben sahen, daß bei den Tieren mit totaler Exstirpation die Art und Menge der zugeführten Nahrung an dem refraktären Verhalten gegenüber der wechselnden Umgebungstemperatur nichts zu ändern vermochten. Außer der Nahrungszufuhr schien auch der Ernährungszustand für das Zustandekommen der Reaktion von Bedeutung zu sein.

Wenden wir uns nun der Erklärung der beobachteten Tatsachen zu, so hat Lüthje angenommen, daß die Schwankungen der Zuckerausscheidung wärmeökonomischen Vorgängen entsprechen. Er meint, daß unter dem Einfluß der Kälte aus wärmetechnischen Gründen eine weitgehende Abspaltung von Kohlehydraten aus dem Eiweißmolekül stattfinde. Diese in der Kälte immer größer werdende Abspaltung von Kohlehydraten aus dem Eiweiß finde dann bei den diabetischen Tieren ihren Ausdruck in dem Erscheinen großer Mengen unbenutzbaren Traubenzuckers im Harn. Er sah eine Stütze seiner Erklärung, in den Versuchen Rubners[1]) über die specifisch-dynamischen Wirkungen der Nahrungsstoffe, die auf den Spaltungsvorgängen nach Einfuhr in den Körper beruht. Speciell beim Eiweiß beruht die specifisch-dynamische Wirkung nach den Anschauungen Rubners auf der Wärmemenge, die durch seine Spaltung in einen stickstoffreien und stickstoffhaltigen Anteil frei wird. Die dadurch im Körper erzeugte Wärme, meint Lüthje, wirke lediglich thermisch, könne im Organismus nicht in andere Kraftformen übergeführt werden, sei also energetisch nicht verwertbar. Gerade diese thermo-chemischen Umsetzungen, diese lediglich thermisch wirkende Spaltungswärme des Eiweißes sei nach Rubner wesentlich für die Erhaltung der Eigenwärme innerhalb der chemischen Wärmeregulation, und dementsprechend kommt Lüthje zu seiner Anschauung, daß eben deshalb bei seinen Hunden in der Kälte eine weitergehende Abspaltung von Kohlehydrat als gewöhnlich aus dem Eiweißmolekül stattfinde, damit möglichst viel Spaltungswärme für die Erhaltung der Eigenwärme herangezogen werde.

Nun hat in jüngster Zeit schon Mohr[2]) darauf hingewiesen, daß diese sinnreiche Erklärung Lüthjes den Versuchen und An-

1) Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung, 1902.
2) l. c.

schauungen Rubners nicht entspricht. Rubner, der Entdecker der isodynamischen Vertretung der Nahrungsstoffe, fand zunächst bei seinen kalorimetrischen Untersuchungen, daß die Gesetze der isodynamen Vertretung nicht unter allen Umständen ihre Gültigkeit behalten. Er stellte nämlich fest, daß jenseits gewisser höherer Temperaturen die gereichten Nahrungsstoffe nicht ihrem sonstigen vollen kalorischen Werte nach in den Kraftstoffwechsel eintreten, sondern daß ein gewisser Prozentsatz an Kalorien bei höheren Umgebungstemperaturen ungenutzt dem Körper verloren ging. Da dieser Anteil der beim Abbau der Nahrungsstoffe gebildeten Wärmemenge demnach energetisch nicht verwandt wurde, bedeutete er für den Körper einen Ballast, ein Mehr an Wärme, dessen sich der Körper möglichst zu entledigen suchen muß, um der Hyperthermie zu entgehen, und er tut das auf dem Wege der physikalischen Wärmeregulation durch vermehrte Wärmeabgabe. Diese im Gebiete der physikalischen Wärmeregulation nachweisbare erhöhte Wärmeabgabe ist für die einzelnen Nahrungsstoffe verschieden groß und zugleich so charakteristisch, daß in ihrer genau bestimmbaren Größe die specifisch dynamische Wirkung der einzelnen Nahrungsstoffe am klarsten zum Ausdruck kommt. Sie beträgt bei reinem Fleisch, 30,9 Proz., beim Fett 12,7 Proz., bei Rohrzucker 5,8 Proz. der zugeführten Kalorien. Wie ersichtlich ist demnach die specifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes, also seine wärmesteigernde Wirkung, sowohl absolut als auch im Verhältnis zu den anderen Nahrungsstoffen ganz außerordentlich hoch. Anders wie bei den hohen Temperaturen gestalten sich die Verhältnisse bei niederen und mittleren, bei denen die Nahrungsstoffe mit ihrem vollen Kalorienwerte in den Energiestoffwechsel eintreten, so daß vom Eiweiß auch die 30,9 Proz. specifisch-dynamischer Wärmewirkung zur energetischen Geltung kommen, das Eiweiß also mit dem ganzen Werte der aus seinen chemischen Umsetzungen freiwerdenden Kalorien im Körper verwandt wird. Rubner bezeichnet demnach das Gebiet dieser Temperaturen, innerhalb welcher die physikalische Wärmeregulation keine Rolle mehr spielt, als das der chemischen Wärmeregulation. — Rubner nimmt nun an, daß die aus der specifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes stammende, bei verschiedenen Temperaturen in verschiedener Weise verwertete Wärmemenge, also 30,9 Proz. der Gesamtkalorien, geliefert wird durch die Spaltung des Eiweißmoleküls in einen stickstoffreien und stickstoffhaltigen Anteil ohne daß natürlich diese Spaltung oder die Zersetzung überhaupt bei hoher oder niedriger Temperatur Veränderungen erführen. Er

sagt[1]): „daß dieselbe Gewichtsmenge Eiweiß einen ganz verschiedenen energetischen Erfolg erzielt bei niedriger und bei hoher Lufttemperatur, bei chemischer und bei physikalischer Wärmeregulation. Die Spaltung und Zerlegung ist in beiden Fällen genau dieselbe, die gleiche Wärmemenge wird aus gleichen Gewichtsmengen des Umsatzes frei, das eine Mal werden alle Kalorien nach dem Grundgesetz der isodynamen Vertretung ausgenützt, das andere Mal haben wir 40 Proz. als Wärmemehrung." Es kann demnach bei niedriger Temperatur keine weitergehende Abspaltung, eines Kohlehydrats aus dem Eiweißmolekül stattfinden, sondern wenn in der Kälte das Eiweiß energischer zur Wärmebildung herangezogen wird, kann es sich nur um eine Mehrzersetzung von Eiweiß handeln, aus der dann beim diabetischen Tiere eine größere Harnzuckermenge resultieren könnte. Da unter normalen Verhältnissen der Kalorienwert des Eiweißes wesentlich durch Verbrennung des N-freien Anteils geliefert wird (Rubner), dieser aber beim diabetischen Tiere zu Verlust geht, kann man sich natürlich wohl vorstellen, daß in der Kälte unter der Forderung der Erhaltung der Eigenwärme immer mehr Eiweiß gespalten wird, damit möglichst viel von der specifischen Spaltungswärme zu dem Zwecke herangezogen werden kann. Daß die Temperatur sowohl bei Hunger, als auch bei Fleischfütterung nicht nur die Fettzersetzung, sondern auch den Eiweißumsatz beeinflußt, ist mit Bestimmtheit in entsprechenden Versuchen Rubners erwiesen, es ändert sich die Stickstoffausscheidung im Harn mit den angewandten Temperaturdifferenzen[2]). Bei Ausfall des N-freien Anteils des Eiweißes, wie beim Phloridzindiabetes, zeigt sich neben der starken Vermehrung des Stickstoffs im Harn eine entsprechende Steigerung der aus dem Eiweiß stammenden Kalorienmenge, die also durch Lösung und Spaltung des Eiweißes erzeugt sein muß. (Rubner.)[3])

Gelegentlich meiner ersten Veröffentlichung[4]) habe ich einen von dem Lüthjeschen abweichenden Erklärungsversuch gemacht, der sich auf meine Beobachtung eines differenten Verhaltens der diabetischen Hunde mit totaler und partieller Exstirpation des Pankreas gegenüber den Temperaturdifferenzen stützt. Es schien mir hier ein Zusammenhang mit der verschiedenen Intensität des Diabetes und der Verschiedenheit in bezug auf die Tätigkeit der Glykogenanhäufung in beiden Fällen gegeben zu sein. Den Tieren mit

1) l. c. S. 374.
2) l. c. S. 169 u. 170.
3) l. c. S. 370 u. 371.
4) Deutsch. Med. Woch. 1906.

totaler Exstirpation ist zunächst das Vermögen der Glykogenanhäufung völlig verloren gegangen, wie sich aus den vielfach bestätigten Untersuchungen Minkowskis[1]) an seinen ersten totalexstirpierten Hunden ergibt. Darnach schwindet das Leberglykogen bei totater Entfernung des Pankreas schon nach wenigen Tagen bis auf Spuren, die allerdings auch bei längerer Dauer des Diabetes nicht verschwinden. Dafür findet man aber auch selbst nach reichlicher Fütterung nie mehr als diese Spuren. Der völlige Verlust des Vermögens der Glykogenanhäufung fällt um so mehr in die Augen, als das Blut der Tiere mit Zucker überladen ist. Andererseits befinden sich die Gewebe der schwer diabetischen Hunde, speciell die Muskeln, unter der fortwährenden Ausscheidung unbenutzbaren Zuckers, so zu sagen, in andauerndem Zuckerhunger. Da aus den leeren Glykogendepots kein Zucker geliefert werden kann, so muß er demnach durch Bildung aus dem Nahrungseiweiß oder bei Hunger aus dem Körpereiweiß herbeigeschafft werden. Das Fehlen der Glykogendepots und der andauernde und nie zu stillende Zuckerbedarf führen vereint dazu, daß einmal immerfort aus dem Eiweiß Zucker gebildet wird und ferner die Bildung des Zuckers immer die größtmögliche sein muß, da ja der Bedarf nie gedeckt werden kann. Der Zucker kann wiederum im Körper nicht verwertet werden und erscheint in toto im Harn. So erscheint es verständlich, daß diese immer schon maximale Zuckerausscheidung durch Veränderungen der Temperatur nicht mehr beeinflußt werden kann.

Im Gegensatz dazu bleibt den Hunden nach partieller Exstirpation des Pankreas in gewissem Umfange die Möglichkeit der Glykogenanhäufung, ebenso wie eine gewisse Verwertung des Zuckers noch erhalten. (Minkowski)[2]). Damit ist aber das abweichende Verhalten dieser Hunde bei dem Wechsel der Außentemperatur durchaus erklärlich. Angesichts der geringeren Anforderungen, die bei den hohen Umgebungstemperaturen zur Bestreitung der Wärmebilanz gestellt werden, genügt den Tieren nicht nur eine geringere Eiweißzersetzung, sondern es wird auch ein Teil des N-freien Anteils des Eiweißmoleküls geschont und vorläufig als Glykogen abgelagert. Bei niedriger Temperatur wird aber durch die Spaltung und Oxydation des in gleicher Menge zugeführten Eiweiß dem Wärmebedürfnis noch nicht genügt, es wird daher das in der Wärme vorübergehend angehäufte Glykogen herangezogen und, weil nicht in vollem Umfange verwertbar, zum Teil als Zucker im Harn ausgeschieden.

1) l. c. 2) l. c.

Lüthje[1]) meint nun, daß diese meine Erklärung deswegen nicht richtig sei, da die Voraussetzung nicht richtig sei, die Voraussetzung nämlich, daß vollkommen pankreasexstirpierte Tiere in der Größe der Zuckerausscheidung unabhängig von der Außentemperatur sein können. Nun habe ich seit meiner ersten Veröffentlichung durch weitere Beobachtungen die gleichen Befunde erheben können, und wenn ich auch mit Lüthje die abweichenden Beobachtungen Faltas wegen des Fiebers der Versuchstiere als nicht einwandfrei ausschalten will, so hat doch in jüngster Zeit auch Mohr[2]) zum wenigsten festgestellt, daß es in der Tat pankreasdiabetische Tiere gibt, deren Zuckerausscheidung von dem Wechsel der Außentemperatur unabhängig ist. Mohr ist zwar der Ansicht, daß die Ursache dieses differenten Verhaltens nicht in der mehr oder weniger vollständigen Entfernung des Pankreas liege. Aber obgleich ich eine andere prinzipielle Ursache für die positive und negative Reaktion der diabetischen Tiere gegenüber den Einflüssen der Temperatur nicht habe auffinden können, bin ich durchaus geneigt, die Fassung meiner Erklärung dahin zu ändern, daß die Differenzen in der verschiedenen Intensität des nach der Exstirpation des Pankreas auftretenden Diabetes begründet sind.

Es ist allgemein anerkannt, daß bei normalen Tieren Zucker bei mangelndem Bedarf als Glykogen abgelagert werden kann, und ein ähnlicher Vorgang ist bei meinen partiell exstirpierten Hunden um so eher anzunehmen, als auch die kalorimetrischen Untersuchungen Rubners[3]) erwiesen haben, daß dort, wo durch den zersetzungsvermindernden Einfluß der Wärme auch die Eiweißzersetzung geringer geworden ist, ein Teil des C des Fleisches durch die steigende Lufttemperatur von der Zersetzung bewahrt bleibt; der stickstoffreie Rest des Eiweißes wird also eher von der Wärmewirkung und einsparenden Einflüssen berührt, als der stickstoffhaltige. Nun hat allerdings Embden[4]) feststellen können, daß bei Hunden die andauernd in der Wärme gehalten waren und immer nur sehr geringe Zuckermengen ausgeschieden hatten, genau denselben minimalen Glykogengehalt aufwiesen, wie andere pankreaslose Hunde, die in der Kälte gewesen waren und die vielleicht die zehnfache Menge Zucker ausgeschieden hatten. Demgegenüber hat seiner Zeit Minkowski[5]) es dahingestellt sein lassen, ob nicht eine Anhäufung

1) Kongr. f. inn. Med. 1907.
2) l. c.
3) l. c. S. 170.
4) Kongr. f. inn. Med. 1907. Diskussion S. 275.
5) Ebenda S. 274.

von Kohlehydraten oder kohlehydratbildendem Material im Organismus noch in anderer Form, wie als „Glykogen" stattfinden könne, die eben mit der gebräuchlichen Glykogenbestimmungsmethode nicht bestimmt werden kann. Diese Ansicht, der ich mich anschließe, dürfte den Vorgängen des intermediären Kohlehydratstoffwechsels näher kommen. Denn es muß doch betont werden, daß der stickstofffreie Anteil des Eiweißmoleküls keineswegs gleichbedeutend mit Zucker ist, sondern daß der Zucker doch erst aus den kohlehydratartigen Gruppen des Eiweißes durch komplizierte synthetische Prozesse gebildet werden muß. (Pflüger[1]), Minkowski[2]). Ich möchte demnach meine Ansicht hier in der Form zum Ausdruck bringen, daß unter verschieden großen Anforderungen eine verschieden starke Zuckerbildung aus den N-freien Gruppen des Eiweißmoleküls stattfinden kann, unabhängig von dem Schicksal des übrigen N-freien Restes.

Zu Gunsten dieser meiner Auffassung sprechen auch die von Lüthje mit Embden und Liefmann[3]) ausgeführten Untersuchungen über den Einfluß der Außentemperatur auf den Blutzuckergehalt, aus denen sich ergibt, daß Hunde in der Kälte, also bei Steigerung der Wärmeproduktion zur Erhaltung der Eigenwärme, einen höheren Blutzuckergehalt haben, als in der Wärme. Lüthje[4]) deutet diese Befunde dahin, daß demnach in der Kälte ein gesteigerter Transport von Zucker aus den Glykogendepots, speciell aus der Leber, zu den Verbrennungsstätten, in erster Linie vielleicht in die Muskulatur erfolge. Nun hat aber, wie oben erwähnt, der totalexstirpierte Hund überhaupt keine solchen „Glykogen"-depots mehr zur Verfügung, die wir im Gegenteil für den partiell exstirpierten wohl anzunehmen berechtigt sind, so daß auch dieser Wechsel des Blutzuckergehaltes sehr wohl zu Gunsten meiner Ansicht angeführt werden kann.

Weiterhin habe ich nachzuweisen vermocht, daß in der Tat die Tiere nach Totalexstirpation und ohne die typische Reaktion auf die wechselnde Umgebungstemperatur sich dem Zuckerverbrauch gegenüber anders verhalten, wie ich es zur Stütze meiner Anschauung voraussetzen mußte, im Gegensatz zu den partiell exstirpierten. Ich habe einem total exstirpierten Hunde sowohl in der Wärme, als in

1) Pflügers Archiv Bd. 42 S. 144.
2) Pflügers Archiv Bd. 111 S. 49.
3) Hofmeisters Beiträge Bd. 10, 1907.
4) Kongr. f. inn. Med. 1907.

der Kälte Traubenzucker subkutan injiziert, und ebenso einem partiell exstirpierten, der auf den Temperaturwechsel im Sinne Lüthjes reagierte, in der Wärme. Die subkutane Einverleibung habe ich gewählt, da bei Verabreichung per os immerhin die Gefahr eines Zuckerverlustes durch Gärung im Darm besteht. Die injizierte Lösung wurde sehr schnell resorbiert; durch die Obduktion wurde festgestellt, daß an der Injektionsstelle kein Abszeß entstanden war. Es zeigt sich nun, daß bei dem ersterwähnten Hunde (Tab. X) sowohl in der Wärme, als in der Kälte sogar noch etwas mehr Zucker, als der injizierten Menge entsprach, ausgeschieden wurde, während bei dem anderen die Harnzuckermenge geringer war als die subkutan verabreichte (Tab. XI).

Tab. X.

Schwarzgrauer Bastard. Gewicht 6600 gr. Totalexstirpation 12. 10. 07. Seit der Operation im Hunger. Beginn des Versuchs 22. 10. 07. Gewicht 5000 gr.

Tag	Harnmenge	Spez. Gew.	N gr	Zucker gr	D/N	Temperatur °	Nahrung
22. 10.	95	1049	2,508	3,320	0,925	14	Hunger
23. 10.	82	1049	2,222	1,792	0,807	30	"
24. 10.	210	1050	2,363	19,56	8,27	12—14	Hunger u. 15 gr Traubenzucker subkutan
25. 10. 8h morg. — 7h ab.	80	1045	1,281	1,776	1,39	30	Hunger
25 10. 7h ab. — 8h morg.	104	1030	1,278	1,283	1,00	6—7	"
26. 10. 8h morg. — 7h ab.	58	1032	0,954	0,612	0,642	24	"
26. 10. 7h ab. — 8h mrg.	155	1043	1,133	13,560	11,96	30	Hunger u. 15 gr Traubenzucker subkutan
27. 10. 8h mrg. — 7h ab.	75	1042	1,104	2,786	2,52	30	
26./27. 10. 7h ab. — 7h ab.	230	—	2,237	16,35	7,3	30	

Tab. XI.

Derselbe Hund wie Tab. VII. Beginn des Versuchs 27. 3. 07.

Tag	Harnmenge	Spez. Gew.	N gr	Zucker gr	D/N	Temperatur °	Nahrung
1.	575	1021	10,76	4,60	0,43	30	300 gr Fleisch
2.	530	1021	8,96	3,60	0,40	30	" "
3.	510	1025	8,24	9,60	1,16	30	300 gr Fleisch und 10 gr Traubenzucker subkutan
4.	800	1023	8,93	19,20	2,15	30	300 gr Fleisch und 20 gr Traubenzucker subkutan
5.	350	1025	6,44	1,60	0,25	30	300 gr. Fleisch
6.	340	1030	7,67	3,60	0,47	23	" " "

Nun hat Lüthje[1]) in seiner zweiten Versuchsreihe auch bei sicher totalexstirpierten Hunden die charakteristische Reaktion seiner

1) Kongr. f. inn. Med. 1907.

ersten Tiere auf den Wechsel der Außentemperatur beobachten können, und bei diesen Tieren kann natürlich von einem Glykogenvorrat nicht die Rede sein, wie ja auch Embden[1]) einen solchen bei den betreffenden Hunden nicht gefunden hat. Angesichts der Tatsache, daß ich bei meinen Hunden nach Totalexstirpation eine gleiche Beobachtung nicht habe machen können, fragt es sich, ob nicht doch eine Erklärung für das abweichende Verhalten der Hunde Lüthjes möglich wäre. Es scheint mir nun ein Anhaltspunkt gegeben zu sein in dem Verhalten des Quotienten D:N. Wie aus meinen Tabellen hervorgeht, befanden sich meine Hunde mit einer Ausnahme (Tab. 4) schon in der Wärme auf der Höhe ihres Diabetes; der hohe Wert für D:N zeigt, daß die Tiere bereits in der Wärme eine maximale Zuckerproduktion hatten. Anders die Hunde Lüthjes, deren D:N nicht etwa in der Kälte eine weitere Steigerung des gewöhnlichen hohen Durchschnittswertes 2,5—3 zeigt, sondern nur in der Wärme ganz auffallend niedrige Zahlen, 1,0 und darunter, so daß erst unter dem Einfluß der Kälte der gewöhnliche maximale Durchschnittswert 3,0 des Quotienten D:N erreicht wird; an einem Tage beträgt dieser 3,6. Es dürfte daraus zu folgern sein, daß die Hunde Lüthjes aus irgend welchen Gründen sich für gewöhnlich nicht auf der Höhe des Diabetes befanden, daß ihre Zuckerproduktion geschädigt war und nur unter der besonders starken Inanspruchnahme durch die Kälte noch angeregt werden konnte. Es liegt demnach hier nicht eine Mehrbildung von Zucker aus Eiweiß in der Kälte vor, sondern vielmehr erst in der Kälte wird aus dem Eiweiß die maximale Zuckermenge gebildet, in der Wärme liegt die Zuckerproduktion darnieder. Daß in der Tat ein niedriger Wert für D:N eine ganz verschiedene Bedeutung haben kann, indem er einmal hervorgerufen wird durch ein Darniederliegen der Zuckerproduktion, das andere Mal durch die noch vorhandene Möglichkeit des Zuckerverbrauchs, dafür sprechen deutlich die Resultate meiner Injektionsversuche von Traubenzucker. Der Zucker wurde beiden Hunden bei niedrigem D:N injiziert. Aber während das Tier mit Totalexstirpation mehr Zucker ausschied als injiziert war, zeigte der Hund mit partieller Exstirpation eine geringere Harnzuckermenge, als der Einfuhr entsprach, es war hier also Zucker verbraucht, dort trotz des niedrigen D:N kein Zucker verwertet worden. Wenn aber ein geringer Wert für D:N bei Tieren mit Totalexstirpation einfach so aufzufassen ist, daß aus dem Eiweiß in diesen Fällen eben nicht die maximale Zuckermenge gebildet wird,

1) Ebenda, Diskussion, S. 275.

dann ist es möglich, daß die Zuckerproduktion aus Eiweiß, sobald der Zuckerbedarf im Körper steigt, eine größere werden kann, und es liegt kein Grund vor, nach einer neuen Zuckerquelle für die großen Zuckermengen in der Kälte zu suchen, etwa in dem Fett, wie Mohr in Erwägung zieht.

Bei allen bisherigen Erörterungen ist die Rolle des Fettes bei den wärmetechnischen Vorgängen gegenüber dem Wechsel der Außentemperatur undiskutiert geblieben. Wir wissen aber, daß im Hungerzustande innerhalb der chemischen Wärmeregulation die Wärmeproduktion hauptsächlich von der Fettzersetzung bestritten wird, während bei Eiweißfütterung das Fett in steigendem Maße aus der Zersetzung verdrängt wird (Rubner). In unserem Falle nun, wo die Hauptwärmewirkung des Eiweißes, nämlich der Oxydation des N-freien Anteils wegfällt, ist ohne weiteres einleuchtend, daß dafür zunächst das Fett stärker herangezogen werden wird. Es dürfte darin der Hauptgrund für die rasche und extreme Abmagerung der diabetischen Tiere zu suchen sein. Andererseits muß der Fettvorrat des Körpes auf die Verhältnisse der Wärmebilanz bei den diabetischen Hunden einen großen Einfluß ausüben. Das Fett kann bei niedrigen Temperaturen durch sein Eintreten die Eiweißzersetzung vermindern und so eine geringere Zuckerbildung bewirken. In der Tat habe ich beobachten können, daß einer meiner leicht diabetischen Hunde erst dann die charakteristische Reaktion auf den Temperaturwechsel zeigte, als er sein Körperfett eingebüßt hatte und fast zum Skelett abgemagert war. Es dürfte also für das Eintreten der Reaktion außer der Nahrungszufuhr auch der Ernährungszustand eine Rolle spielen. Bei totalexstirpierten Hunden, bei denen ein genügender Fettvorrat am Körper nicht mehr vorhanden ist und die durch Eiweißzersetzung gelieferte Wärme nicht ausreicht, kann die Kälte nicht ohne nachteilige Folgen bleiben, und es ist gewiß kein Zufall, daß einer der totalexstirpierten Hunde, der bis dahin ganz besonders munter gewesen war, am Morgen nach dem ersten Kältetage schwer krank war und nach 12 Stunden starb, ohne daß bei der Sektion außer Lungenödem eine besondere Todesursache gefunden werden konnte. Die gleiche Beobachtung wurde auch von Embden gemacht.

Zum Schluß möchte ich noch betonen, daß meine Erklärung ebenfalls nur als Versuch einer solchen betrachtet werden kann, wenn sie auch den experimentell gefundenen Tatsachen gerecht wird. Gerade die Verhältnisse der Wärmebilanz liegen ja außerordentlich

kompliziert, wie die kalorimetrischen Untersuchungen Rubners beweisen. Wer möchte bei den kranken Tieren den schon bei normalen so weitreichenden Einfluß der Behaarung, des Ernährungszustandes, der Ruhe und Bewegung auch nur annähernd mit Sicherheit beurteilen wollen, Dinge, die die Erscheinungen von Fall zu Fall zu ändern vermögen. Die endgültige Klärung dürfte, wie ja auch Lüthje meint, auf anderem Wege, als durch kalorimetrische Untersuchungen nicht erfolgen können.

Anmerkung: Die Veröffentlichung der vorstehenden Arbeit hat sich nach meiner ersten Mitteilung verzögert, da ich vorhatte den Einfluß der Muskelarbeit auf den Zuckerverbrauch bei diabetischen Hunden gleichzeitig zu untersuchen. Durch mehrere andere Arbeiten bin ich daran gehindert worden, diese Versuche selbst zu machen, die nunmehr von Herrn Dr. Seo ausgeführt sind.

XI.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.).

Zur Pharmakologie der Chinatoxine.

Von

Dr. med. Herm. Hildebrandt, Privatdozent an der Universität Halle.

Im Jahre 1895 machten W. v. Miller und Rohde[1]) die Beobachtung, daß Cinchonin durch mehrstündiges Erhitzen in essigsaurer Lösung eine Umlagerung in eine neue Verbindung erfährt, welche noch dieselbe empirische Zusammensetzung und dasselbe Molekulargewicht wie das Cinchonin hat. Auf Grund der damals von mir festgestellten Abweichung hinsichtlich der physiologischen Wirkung dieses Umlagerungsproduktes haben es die Entdecker für angezeigt gehalten, dem Körper den Namen Cinchotoxin beizulegen. Da später von den genannten Autoren auch das Chinin und in neuerer Zeit auch noch andere China-Alkaloide in die analogen Umlagerungsprodukte übergeführt wurden, so erscheint der von P. Jacobson[2]) gemachte Vorschlag, diese Körper als „Chinatoxine" zu bezeichnen, wohl annehmbar.

Ich habe s. Z. festgestellt, daß das als Cinchotoxin bezeichnete Umlagerungsprodukte des Cinchonins außerordentlich an Giftigkeit zugenommen hat, ohne noch antipyretische Eigenschaften zu besitzen.[1])

Eingehende Untersuchungen, welche ich in den letzen Jahren über eine große Anzahl z. T. selbst dargestellter Derivate des Piperidins[3]) angestellt habe, veranlaßten mich vor kurzem, jene nur kurz mitgeteilten Beobachtungen auf breiterer Basis zu verfolgen, umso-

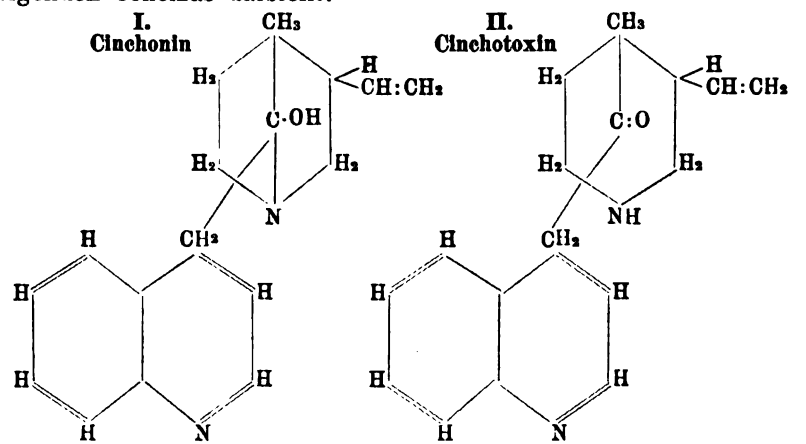
1) Berichte der Deutschen Chem. Ges., Bd. 28 S. 1058. 1895.

2) cf. P. Rabe: Ebenda, Bd. 40 S. 3280. 1907.

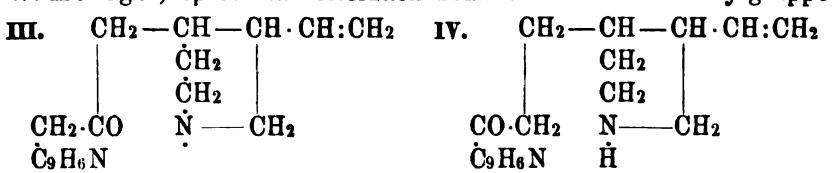
3) Arch. f. exp. Pharm. u. Path., Bd. 44. 1900. — Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 43. 1904.

mehr als neuere Arbeiten[1]) die ursprünglich von v. Miller und Rohde befürwortete Konstitution des Cinchonins und des Cinchotoxins zu modifizieren gezwungen haben. Von besonderer Wichtigkeit ist hierbei die Erkenntnis gewesen, daß in der Gruppe der Morphium-Alkaloide die analogen Umlagerungen ausführbar sind, wie die Verwandlung von Narkotin in Narcein und von Oxycodein in Ketodihydromethylmorphimetin: L. Knorr u. H. Hörlein.[2])

Die Bildung von Cinchotoxin aus Cinchonin (I) haben v. Miller und Rohde als eine hydrolytische Spaltung aufgefaßt, die sich im Endeffekt als eine Wasserstoffverschiebung im Sinne folgenden Schemas darstellt:



Später haben W. Königs[3]) die übrigens schon von v. Miller und Rohde in Erwägung gezogene Formel III und Rabe und Ritter[4]) Formel IV vorgeschlagen, zu deren Gunsten neueste Mitteilungen von W. Königs[5]) sprechen. Hiernach befindet sich die Carbonylgruppe



1) P. Rabe: Berichte der Deutschen Chem. Ges., Bd. 38 S. 2770, 1905. Bd. 40 S. 2013, S. 3280, S. 3655, 1907. Bd. 41 S. 62, 1908. — W. Königs: Berichte d. Deutschen Chem. Ges., Bd. 40 S. 648, 1907. — K. Bernhard und Ibele: Ebenda Bd. 40; G. Rohde und Antonatz: Ebenda Bd. 40.

2) Berichte der Deutschen Chem. Ges., Bd. 40 S. 2042, 1907.

3) Journ. f. pr. Ch. 61, 1, 1900.

4) Liebigs Annalen, Bd. 350; Berichte d. D. Chem. Ges., Bd. 38, 1906.

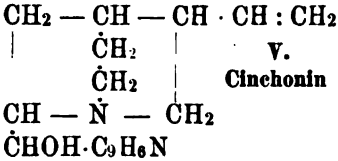
5) Ber. d. D. Chem. Ges., Bd. 40 S. 618, 1907.

neben dem Chinolinkern, und Cinchonin (V) würde nicht als tertiärer, sondern als sekundärer Alkohol aufzufassen sein. Auf die Analogie der Umlagerung des Cinchonins in Cinchotoxin zur Verwandlung von Narcotin und Narcein und von Oxycodein in Ketodihydromethylmorphimethin hat zuerst H. Hörlein[1]) aufmerksam gemacht; die Umlagerung würde demnach nicht im Sinne des Schemas I (nach v. Miller und Rohde), sondern im Sinne des Schemas II erfolgen.

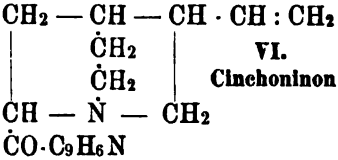
$$\text{I.}\quad >C(OH)—N< \;\rightarrow\; >CO + NH<$$

$$\text{II.}\quad \begin{matrix} >C—N< \\ —\dot{C}H(OH) \end{matrix} \;\rightarrow\; \begin{matrix} >CH \\ \dot{C}O \end{matrix} + NH<$$

Den endgültigen Beweis, daß im Cinchonin ein sekundärer Alkohol vorliegt, hat unlängst P. Rabe[2]) erbracht, welcher zeigte, daß bei der Einwirkung von Chromsäure auf Cinchonin eine um zwei Wasserstoffatome ärmere Base entsteht, zu der Cinchonin im Verhältnis steht wie Alkohol zu Keton; er nannte dieses Oxydationsprodukt Cinchoninon VI in Analogie mit dem Tropinon von Willstätter und dem Kodeinon von Knorr.



V. Cinchonin



VI. Cinchoninon

Dieses Cinchoninon zerfällt bei der Einwirkung von salpetriger Säure glatt in Cinchoninsäure und ein Oxim nach der Gleichung:

$$C_{19}H_{20}ON_2 + HNO_2 = C_9H_6N.COOH + HO.N:C_9H_{13}N$$

In pharmakologischer Hinsicht war vor allem eine Frage von besonderem Interesse: Bedingt die Ketonnatur des Cinchotoxins die abweichende Wirkung gegenüber dem Cinchonin, oder die Anwesenheit der freien Imidgruppe? Um zunächst diese Frage zu entscheiden, bot sich im Cinchoninon eine geeignete Gelegenheit.

Ich habe mir das Cinchoninon nach den Angaben von P. Rabe durch Oxydation mit Chromsäure dargestellt, indem ich das zu oxydierende Cinchonin in 33-prozentiger Schwefelsäure gelöst der Einwirkung des Oxydationsmittels aussetzte. Ich erhielt die Base $C_{19}H_{20}ON_2$ vom Schmp. 126—127°; vom Cinchonin unterscheidet sie sich auch durch die leichte Löslichkeit in Äther und in Alkali.

1) Berichte der Deutschen Chem. Ges., Bd. 40 S. 2013 (1907).
2) Ebenda Bd. 40 S. 3655 (1907), Bd. 41 S. 62 (1908).

Die Wirkung am Kaninchen stimmt genau mit der des Cinchonins überein: Dosen bis 0,5 g per Kilo innerlich verabreicht, machten keinerlei akute Erscheinungen; zuweilen traten mehrere Stunden nach der Applikation vorübergehend Krampfanfälle auf.[1]) Nach einigen Tagen gingen die Tiere ein; es zeigten sich in der Magenschleimhaut zirkumskripte Blutungen und vor allem im oberen Teil des Dünndarmes zahlreiche diffuse Blutungen, so daß die Darmschleimhaut stellenweise wie entzündet aussah. Von Chinin, welches am Chinolinkerne eine Oxymethylgruppe trägt, habe ich bei Anwendung der entsprechenden Dosen eine wesentlich geringere Wirksamkeit auch hinsichtlichtlich der pathologisch-anatomischen Veränderungen beobachtet. Ich habe wiederholt bei der Sektion von kräftigen Kaninchen von 2 bis 3 Kilo, welche mehrmals 1 g Chinin pro die, innerlich erhalten hatten, derartige Blutungen in der Darmschleimhaut beobachtet, ohne daß die Tiere bei Lebzeiten Krämpfe gehabt hatten. Es ist immerhin auffällig, daß in der großen Literatur über Chinin betreffs dieses Punktes keine Angaben vorliegen. Es scheint mir nicht unmöglich, daß mit dieser experimentell nachweisbaren Wirkung des Chinins auf die Blutgefäßwandungen die häufig bei zu Schwarzwasserfieber disponierten Individuen nach Chiningebrauch auftretende Hämoglobinurie in Zusammenhang steht, wobei noch hinzukommt, daß nach den Untersuchungen von G. Giemsa und H. Schaumann[2]) der Organismus der zum Schwarzwasserfieber disponierten Personen die Fähigkeit, sich des Chinins durch Aufspaltung des Moleküls zu entledigen nicht in dem Maße besitzt, wie der anderer Personen.

Was das Schicksal des Cinchoninons im Organismus des Kaninchens anlangt, so sei bemerkt, daß es zu einem Teile wenigstens zu Cinchonin, dem entsprechenden Alkohole im Organismus reduziert wird. Es entspricht dies dem bekannten Verhalten von aliphatischen und aromatischen Ketonen, wie Aceton und Acetophenon, welche im Organismus zu Isopropylalkohol bezw. Methylphenylcarbinol reduziert werden. Dementsprechend konnte ich im Harn der Tiere kleine Mengen Cinchonin (Sp. 255) nachweisen. Übrigens hat auch P. Rabe Cinchoninon mittels alkalischer und saurer Reduktionsmittel in Cinchonin übergeführt. Wegen der Schwerlöslichkeit des Cinchonins in Äther habe ich die für

1) Ähnliches beobachteten A. Heffter (Arch. f. exp. Pharm. Bd. 31 S. 254) und S. Weber (Arch. f. exp. Pharm. Bd. 58 S. 106) an Katzen bezw. Hunden.

2) Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene, Beiheft 3 (1907).

die Gewinnung von Chinin aus Harn von mehreren Autoren[1]) angewandte Ausschüttelungsmethode mit Äther nicht angewandt; dagegen konnte ich die Eigenschaft des Cinchonins, durch Natronlauge aus wässriger Lösung gefällt zu werden, benutzen, um es aus dem Harn auszufällen. Chinin fällt aus einer wässerigen Lösung durch Natronlauge viel schwerer; noch nach Tagen bildeten sich aus einer Lösung von 0,05 g Chinin in 200 ccm schwefelsaurem Wasser auf Zusatz von Alkali an der Oberfläche aus langen biegsamen Nadeln bestehende Kristalldrusen; beim Cinchonin tritt die Ausfällung sofort ein. Übrigens geht ein Teil des Cinchonins sowie auch des aus Cinchoninon durch Reduktion entstandenen Anteiles im Organismus des Kaninchens eine Paarung mit Glykuronsäure ein; dieser Übergang ist auch beim Chinin nachweisbar, doch sind die Mengen, welche sich dadurch dem Nachweise im Harn entziehen, so gering, daß dadurch der von mehreren Autoren erbrachte Nachweis des Wiedererscheinens von etwa 40% des eingeführten Chinins nicht erheblich beeinträchtigt wird.

Die Tatsache, daß auch sekundäre Alkohole im Organismus eine Paarung mit Glykuronsäure eingehen können, ist auf Grund der Untersuchungen von O. Neubauer[2]) nicht auffallend; allerdings betrafen die Beobachtungen dieses Autors lediglich sekundäre Alkohole der Fettreihe, während andererseits sekundäre Alkohole der hydroaromatischen Reihe bekannt geworden sind, welche ein gleiches Verhalten im Organismus zeigen.

Das Wesentliche in der Eigenart der Wirkung des Cinchotoxins besteht im Auftreten heftiger Krämpfe beim Warmblüter; injiziert man einer weißen Maus (13 g) 0,5 ccm einer 0,3 proz. Lsg. von Cinchotoxin, so erfolgen bereits nach wenigen Minuten heftige Krampfanfälle; es kann später unter allmählichem Nachlassen der Krämpfe Erholung eintreten, doch gehen solche Tiere später in der Regel ein. Die toxische Dosis ist in diesem Falle 1,5 mg. Die entsprechende Dosis von Cinchonin und Cinchoninon (Rabes Keton) zeigt keinerlei Wirkung. Für reines Cinchotoxin ergab sich in diesen Versuchen 0,15 mg per g Tiergewicht als tödliche Dosis. R. Hunt[3]) hat Cinchotoxin bei der Maus ebenfalls untersucht und fand für Cinchotoxin. bitartaricum ca. 0,31 mg per g Tiergewicht.

---

1) R. Schmitz: Arch. f. exp. Pharm. u. Pathol. Bd. 56 (1907). G. Giemsa: l. c.
2) Arch. f. exp. Pharm. u. Pathol. Bd. 46 S. 131 ff. (1901).
3) Archives Internat. de Pharmacologie, Bd. XII S. 501 (1904).

Bei einer jungen Katze (800 g) trat nach subkutaner Injektion von 5 ccm der 0,3 prozent. Cinchoninlösung keine besondere Wirkung ein, außer Erbrechen; das Tier erholte sich vollständig; eine Woche später injizierte ich 5 ccm der 0,3 prozent. Cinchotoxinlösung: jetzt traten nach wenigen Minuten die heftigsten Krämpfe auf, denen das Tier erlag.

Die Art der Wirkung des Cinchotoxin erinnerte mich lebhaft an die gewisser Piperidin-Derivate, über welche ich vor einigen Jahren berichtet habe; nun ist ja nach der neueren Auffassung Cinchotoxin nichts anderes als ein Derivat des Piperidins, welches sich vom Piperidin in der Weise ableitet, daß in β-Stellung zur Imidogruppe sich eine Vinylgruppe befindet, während in γ-Stellung eine Kohlenstoffkette beginnt, welche den Piperidinkern mit dem Chinolinkerne vereinigt. Nun kennt man schon lange Derivate des Piperidins, in denen mehr als ein Kernwasserstoff durch andere Atomkomplexe ersetzt ist; für das Copellidin, α-Methyl-δ-Aethyl-Piperidin ist eine erhebliche Verstärkung der Wirkung gegenüber dem Piperidin nachgewiesen. Nach den Untersuchungen von R. Hunt[1]) kommt wenigstens im Chinin der in β-Stellung befindlichen Vinylgruppe kein besonderen Einfluß zu, da deren Sprengung keine Änderung der Wirkung bedingte. In der γ-Stellung findet sich am Piperidinkerne eine Kohlenstoffkette, welche am anderen Ende mit dem Chinolinkern schließt; Veränderungen an diesem Atomkomplexe können wohl von Einfluß auf die physiologische Wirkung sein. Im Falle des Chinins befindet sich am Chinolinkern eine Oxy-methylgruppe in p-Stellung zum N und es ist zweifellos, daß auf deren Gegenwart der bessere therapeutische Effekt des Chinins beruht. Gleichzeitig bewirkt jene Gruppe OCH_3, daß die Allgemeinwirkung eine geringere ist, wie ich bereits oben erwähnte. Auch im Cinchotoxin ruft der analoge Eintritt der Oxymethylgruppe eine Änderung der Wirkung hervor, aber nur quantitativ. Chinotoxin zeigt in der entsprechenden Dosis wie Cinchotoxin angewandt noch nicht die krampferregende Wirkung. Es gilt dies in gleicher Weise für den Warmblüter wie für den Kaltblüter. Während der Frosch nach Injektion von 3 mg Cinchotoxin in völlige Lähmung verfällt, ist die Injektion der entsprechenden Menge Chinotoxin ohne jede Wirkung. Auch Kaulquappen, die man in die nach Säurezusatz neutral reagierenden wässrigen Lösungen der Chinatoxine bringt, werden

1) Archives Internat. de Pharmacologie, Bd. XII S. 501 (1904).

in verschiedener Weise beeinflußt. In Lösungen von 0,3 : 2000 machen Kaulquappen im Falle des Cinchotoxin nach Verlauf von einer Stunde nur noch wenig Bewegungen; in entsprechender Lösung des Chinotoxins sind sie zur selben Zeit noch völlig munter, sterben freilich nach längerer Zeit ebenfalls ab. Wählte ich eine Konzentration 0,3 : 1000, so starben die Kaulquappen im Falle des Cinchotoxin nach 1½ Stunden, im Falle des Chinotoxin nach 3 Stunden; in entsprechenden Chininlösungen blieben sie stundenlang am Leben. Es scheint mir dieses Verhalten der Chinatoxine von besonderem Interesse mit Rücksicht auf die Beobachtung von R. Hunt, welcher feststellte, daß gegenüber Infusorien, wie sie im gewöhnlichen Heuinfus enthalten sind, die Wirkung des Cinchotoxins eine erheblich schwächere im Vergleiche mit Chinin ist.

Bei der Besprechung des Cinchoninon (Rabe) habe ich erwähnt, daß ihm die intensive Wirkung des Cinchotoxins fehlt; es ähnelt in seinem physiologischen Verhalten durchaus dem Cinchonin. Am Frosche war subkutane Injektion von 9 mg Cinchonin ohne akute Wirkung, Injektion von 3 mg Cinchotoxin bewirkte völlige Lähmung und Injektion von 9 mg Cinchoninon bewirkte nur vorübergehende Schwäche.

Nach diesen Ergebnissen scheint mir der Schluß durchaus berechtigt, daß die intensive Wirkung der Chinatoxine bedingt ist durch die freie Imidgruppe im Molekül. Es wäre freilich noch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die Lösung des der Carbonylgruppe benachbarten Kohlenstoffes vom Stickstoff des Piperidinringes einen besonderen Einfluß ausüben könnte, indem dann die Carbonylgruppe eine Wirkung entfalten könne, zu der sie bei noch vorhandener Bindung des benachbarten Kohlenstoffs an den Stickstoff des Piperidinringes nicht befähigt sei. Zur sicheren Entscheidung dieser Frage könnte die Untersuchung des dem Cinchotoxin entsprechenden Alkohols dienen, der also zu Cinchotoxin in demselben Verhältnis stehen würde wie Cinchonin zu Cinchoninon. Ein solcher Alkohol ist bisher nicht dargestellt worden; es scheint mir aber sehr wahrscheinlich, daß im lebenden Organismus ein solcher durch Reduktion der Chinatoxine an der Carbonylgruppe entsteht: Ich habe nämlich nach Eingabe von Cinchotoxin sowohl wie nach Chinotoxin beim Kaninchen im Harn das Auftreten von gepaarten Glykuronsäuren beobachtet. Es liegt nahe anzunehmen, daß im Organismus die Karbonylgruppe

ebenso wie beim Cinchoninon zur Alkoholgruppe reduziert wird, an welche sich dann die Glykuronsäure anlagert.

Ich bin bemüht gewesen nachzuweisen, ob die Chinatoxine im Warmblüterorganismus wenigstens teilweise unverändert bleiben. v. Miller und Rohde[1]) haben für Cinchotoxin eine sehr empfindliche Reaktion angegeben: In einigen Tropfen Alkohol gelöst und mit Dinitrothiophenhaltigem Nitrobenzol versetzt, gibt es eine prächtig purpurfarbene Lösung, die nach einiger Zeit mißfarbig wird; reines Nitrobenzol gibt diese Reaktion nicht, was jene Autoren veranlaßte, auf den Dinitrothiophengehalt des letzteren den Eintritt der Reaktion zu beziehen. Es gelang mir nicht, mittels dieser Reaktion freies Cinchotoxin im Harne der Tiere nachzuweisen.[2])

Es ist mir schließlich gelungen, auf einem anderen Wege den Nachweis zu führen, daß die intensive Wirkung der Chinatoxine durch deren freie Imidogruppe bedingt ist.

Schon von v. Miller und Rohde ist nachgewiesen worden, daß man durch Behandlung von Cinchotoxin mit Methyljodid zum Methylcinchotoxin gelangt, welches identisch ist mit dem von Claus und Müller[3]) erhaltenen Methylcinchonin. Die Spaltung des Cinchoninjodmethylats unter Bildung des Methylcinchotoxins erfolgt nach den genannten Autoren in alkalischer, nach Rabe und Denham[4]) auch in essigsaurer Lösung.

Ich habe früher die Beobachtung gemacht, daß N-Aethyl-Coniin[5]) an Giftigkeit das Coniin nicht übertrifft; ebenso wenig führte beim Coniin der Ersatz des Wasserstoffes der Imidgruppe durch den Thymylmethylenrest[6]) eine Verstärkung der Wirkung herbei, vielmehr zeigte diese Base eine noch geringere Giftigkeit als das isomere Thymotincopellidid.

Injiziert man einem Frosche 1 ccm einer neutral reagierenden Lösung von Methylcinchotoxin 0,3:100, so tritt keinerlei

1) Berichte der Deutsch. Chem. Ges. Bd. 33 S. 3223. [1900].

2) Nach dem unlängst von M. Scholtz angegebenen Verfahren gelang es mir die Eisendoppelsalze von Cinchotoxin und Chinotoxin darzustellen. Sehr schnell entsteht das Eisendoppelsalz des Cinchotoxin in kleinen orangegelben, schwer sich absetzenden Kristallen, auffallend langsam das des Chinotoxins (vgl. Ber. d. Pharmaz. Ges. 1908, Heft 1).

3) Berichte der Deutsch. Chem. Ges. Bd. 13 S. 2290 (1879).

4) Ebenda Bd. 37 S. 1674 (1904).

5) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 53 S. 78 (1905).

6) H. Hildebrandt: Neuere Arzneimittel, Leipzig 1907, S. 97.

akute Wirkung ein, während Cinchotoxin in entsprechender Dosis bereit tödlich wirkte.

Wenn ich dagegen den Versuch an Kaulquappen anstellte, die ich in die Lösungen 0,3 : 2000 brachte, so zeigte sich, daß hier die Wirkung des Methylcinchotoxins der des Cinchotoxins in keiner Weise nachstand; eher schien die Wirkung des methylierten Produktes eine stärkere zu sein. Letzteres Verhalten zeigten auch weiße Mäuse, denen ich die Lösungen in Mengen von 0,5 ccm subkutan einverleibte. 1,5 mg Methylcinchotoxin erzeugten binnen 5 Minuten heftige Krämpfe, die nach weiteren 10 Minuten mit dem Tode endeten; im Falle des Cinchotoxin traten die Krämpfe erheblich später, mit geringerer Intensität auf und endigten mit Erholung; erst nach einigen Tagen trat der Tod ein.

Bei innerlicher Darreichung am Kaninchen fand ich hingegen das Methylcinchotoxin schwächer wirksam als Cinchotoxin.

Auch beim Cinchotoxin gelingt es durch Ersatz des Wasserstoffes der Imidgruppe des Piperidin-Ringes durch den Thymylmethylen-Rest die Wirkung ganz erheblich abzuschwächen. Selbst 3,5 g dieses Kondensationsproduktes (Sp 125 °) war bei einem Kaninchen von 2500 g ohne akute Wirkung; eine Woche später wirkte 2 g Cinchotoxin bei diesem Tiere tödlich. Jedenfalls sprechen diese Resultate für die Richtigkeit der Auffassung, daß die freie Imidgruppe[1]) bei den Chinatoxinen im Prinzip die Intensität der Wirkung bedingt, ohne daß jedoch damit die Bedeutung der Struktur der Seitenkette vermindert wird; vielmehr haben gerade die erwähnten Versuche gezeigt, daß verschiedene Änderungen in der Struktur der Seitenkette von wesentlichem Einfluß sind. Wenn man ferner in Betracht zieht, daß die Chinatoxine im Organismus wahrscheinlich in die entsprechenden Alkohole durch Reduktion der Carbonyl-Gruppe übergehen, so scheint der die Wirkung abschwächende Einfluß der Oxymethyl-Gruppe im Falle des Chinotoxins nicht ohne Analogie. Ich habe bereits früher darauf hingewiesen, daß das aus Guayacol (Brenzkatechinmonomethyläther), Formaldehyd und Piperidin entstehende Kondensationsprodukt[2]) hinsichtlich der Intensität der physiologischen Wirkung

1) Es sei hier erinnert an die eigenartige Wirkung des Guanidins (Imidoharnstoff) gegenüber dem indifferenten Harnstoff.

2) Liebigs Annalen Bd. 344 S. 298 (1906).

zurücksteht gegenüber den Verbindungen aus der Gruppe von Oxybenzylpiperidinen, welche nur ein Hydroxyl am Benzolkerne tragen. Beim reduzierten Chinotoxin steht allerdings das Hydroxyl nicht direkt am Chinolin-Kerne, aber immerhin in direkter Nachbarschaft, und es erscheint immerhin wahrscheinlich, daß auch hier der Eintritt von Oxymethyl die Steigerung der Wirkung des Piperidins durch die Hydroxylhältige Seitenkette beeinträchtigt. So würde auch im Falle des Chinins selbst der entschieden die Giftigkeit herabsetzende Einfluß der Oxymethyl-Gruppe verständlich.

Während mehrere der durch Anlagerung von Halogen-Alkyl an den Piperidin-N des Cinchonins entstehenden Ammoniumbasen[1]) bereits pharmakologisch untersucht worden sind, liegen über das bereits von v. Miller und Rohde beschriebene Methylcinchotoxinjodmethylat keine einschlägigen Beobachtungen vor. Zu den Versuchen benutzte ich eine Lösung von 0,45 g in 100 ccm 0,7 proz. ClNa-Lösung, welche entsprechend dem Molekulargewichte zum Zweck der Vergleichsversuche hergestellt war; nach Injektion von 0,5 ccm subkutan bei einer weißen Maus (13 g) trat zuerst starke Dispnöe auf, erst etwa 20 Minuten nach der Injektion stellten sich Krämpfe ein, denen das Tier bald erlag. Das Vergiftungsbild wich namentlich zu Anfang deutlich von dem durch Cinchotoxin und sein Methylderivat erzeugten ab, wo lediglich die ziemlich frühzeitig einsetzende Krampfwirkung zum Ausdruck kam. Die entsprechende Dosis von Cinchoninjodmethylat erzeugte überwiegend einen Betäubungszustand, ohne daß Krämpfe auftraten; hier erfolgte 50 Minuten nach der Injektion der Tod. Die entsprechende Dosis von Cinchonin und Cinchoninon war ohne akute Wirkung. Am Frosche erzeugte subkutane Injektion von 1 ccm der Lösung des Methylcinchoninjodmethylates (= 4,5 mg) einen noch am folgenden Tage anhaltenden Lähmungszustand, aus dem erst am dritten Tage Erholung eintrat. Nach Injektion der entsprechenden Dosis von Cinchoninjodmethylat trat ebenfalls Lähmung ein, aber bereits nach einigen Stunden Erholung.

Die Versuche mit subcutaner Injection zeigen, daß beim Cinchonin sowohl wie bei seinem Methylderivat der Charakter

1) T. Loos: Inaug-Diss. Gießen 1870. — H. Hildebrandt: Arch. für exp. Pharm. u. Pathol. Bd. 53 (1905).

der physiologischen Wirkung eine wesentliche Veränderung erfährt, wenn man die Basen in ihre Ammonium-Verbindungen überführt. Aber auch bei diesen Derivaten zeigt es sich unverkennbar, daß die Lostrennung der Kohlenstoffkette vom Stickstoff beim Warmblüter sowohl wie beim Kaltblüter die Intensität der Wirkung steigert.

Eine auffallend geringe Wirkung zeigt die Lösung des Methylcinchoninjodmethylates gegenüber Kaulquappen, welche man in die Lösung bringt. In einer Lösung von 0,45 g : 1000 blieben die Kaulquappen mehrere Tage völlig munter, während sie in entsprechenden Lösungen von Cinchotoxin und Methylcinchonin in wenigen Stunden abstarben. In einer Konzentration von 0,45 : 100 (!) blieben sie mehrere Stunden lang munter, waren aber am nächsten Tage eingegangen; noch weniger giftig war die entsprechende Lösung von Cinchoninjodmethylat (0,43 : 100), in welcher die Kaulquappen drei Tage lang lebten. Auch aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Ammoniumbase mit Ringsprengung die stärkere Wirkung zeigt. Auch von der Körperoberfläche des ausgewachsenen Frosches werden diese Ammoniumbasen anscheinend kaum resorbiert; ich ließ große Frösche tagelang in solchen Lösungen sitzen ohne daß sich eine schädliche Wirkung zeigte.

Bei innerlicher Darreichung von 3 g am Kaninchen war ebenfalls keine akute Wirkung zu beobachten; Tags darauf trat namentlich im Falle des Cinchoninjodmethylates dünnerer Stuhl auf.

Solche Eigenschaften kommen aber keineswegs allen Ammoniumbasen zu; ich habe das Trimethylphenylammoniumjodid[1]) als eine äußerst stark wirkende Ammoniumbase kennen gelernt, welche bereits in einer Menge von 0,1 g innerlich ein Kaninchen tötet. Auch auf Kaulquappen zeigen Lösungen dieser Ammoniumbase nicht unerhebliche Giftwirkungen; auch Frösche gehen in solchen Lösungen ein, wobei allerdings nicht ausgeschlossen werden kann, daß Teile der Lösung infolge Verschluckens vom Magendarmkanale aus zur Wirkung gekommen sind. Daß für die relativ geringe Wirksamkeit der vom Cinchonin und Methylcinchonin sich ableitenden Ammoniumbasen bei der besprochenen Applikationsart nicht die Stellung des Stickstoffs im

1) Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. Bd. IX S. 470 ff. (1907).

Piperidin-Ringe Bedingung sein kann, geht daraus hervor, daß entsprechende Halogen-Alkylate des Coniins[1]) auch bei innerlicher Darreichung starke Wirkung zeigen; ausschlaggebend für die Intensität der Wirkung solcher Ammoniumbasen ist vielmehr die Struktur des N-haltigen Ringes und der weiteren am Stickstoff angelagerten Atomkomplexe.

Schließlich habe ich einige Versuche an Kaninchen angestellt, welche den Einfluß von Cinchonin und Cinchotoxin auf die Herztätigkeit und den Blutdruck festzustellen bezweckten. Ich bediente mich neutraler Lösungen der Basen, welche je 3 mg pro ccm physiologischer Kochsalzlösung enthielten.

Cinchotoxin und ebenso Chinotoxin verursachten in dieser Dosis eine geringfügige Erhöhung des Blutdrucks, die Pulsfrequenz blieb unverändert, doch wurden die Elevationen größer. Cinchonin dagegen erzeugte in der gleichen Dosis deutliche Blutdrucksenkung und erhebliche Pulsbeschleunigung unter Verminderung der Elevationen. Die Injektionen fanden in diesen Versuchen durch die Jugularvene statt und zwar möglichst langsam.

G. Santesson[2]) hat an einem Kaninchen, das mit Urethan narkotisiert war, Cinchonin subkutan injiziert (20 cg) und beobachtete danach Herabsetzung des Blutdruckes und Erhöhung der Pulsfrequenz und spricht die Vermutung aus, daß es intravenös beigebracht in Analogie mit Chinin auch den Blutdruck erhöhen könne. Nun bewirkt nach seinen Versuchen Chinin in Mengen von 0,4—1 cg intravenös allerdings eine geringe Steigerung des Blutdrucks am Kaninchen, gleichviel ob mit Urethan narkotisiert wurde oder nicht, wobei auch die Pulsfrequenz gesteigert wurde. Subkutane Injektion von Chinin (20 cg) setzte in seinem Versuch IV den Blutdruck herab; doch erscheint dieser Versuch nicht rein, da das Tier schon vormittags 1 g Chinin (innerlich) bekommen hatte. Ich habe nämlich die Beobachtung gemacht, daß bei Tieren, welche bereits eines der Chinalalkaloide oder auch Cinchotoxin intravenös in jenen kleinen Dosen erhalten hatten, Chinin intravenös injiziert keine deutliche blutdrucksteigernde Wirkung mehr erkennen ließ. Eine Durchsicht der Protokolle von Santesson läßt übrigens ein gleiches Resultat erkennen, insofern 1 cgr. Chinin in Versuch II eine geringe Steigerung des Blut-

1) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 53 S. 76 ff. (1905).
2) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 32 S. 368 (1893).

drucks bewirkte, während dieselbe Dosis in Versuch I, nachdem bereits vorher 0,4 und 4 mg intravenös injiziert war, eine Herabsetzung des Blutdruckes zur Folge hatte. In meinen eigenen Versuchen kam bei fortgesetzten intravenösen Injektionen am selben Tiere die blutdrucksteigernde Wirkung des Cinchotoxins nicht mehr zum Ausdruck.

Eine erhebliche Blutdrucksenkung hatte intravenöse Injektion von Cinchoninjodmethylat zur Folge, wobei die Pulse sehr klein und unzählbar wurden; sehr auffallend war, daß dann intravenöse Injektion von Methylinchoninjodmethylat die Pulse wieder kräftiger und ihre Frequenz geringer werden ließ.

Auf eine Verschiedenheit der Wirkung von Cinchonin und Chinin hat Santesson[1]) bereits hingewiesen, indem er feststellte, daß Cinchonin die Leistungsfähigkeit der Kaltblütermuskeln in geringerem Maße erhöht als Chinin und daß bezüglich der lähmenden Wirkung auf das isolierte Froschherz sich insofern ein Unterschied zeigt, daß große Gaben Chinin (1:5000) in wenigen Minuten das Herz töten, während gleiche Dosen Cinchonin eine Weile ertragen werden, ohne es erholungsunfähig zu machen. Die Giftigkeit von Cinchonin und Chinin für das isolierte Froschherz verhält sich wie 1 : 2.

Die Durchführung vorstehender Untersuchung wurde mir durch das Entgegenkommen des langjährigen Mitarbeiters v. Millers, des Herrn Prof. G. Rohde in München ermöglicht, welcher mir eine größere Menge von Cinchotoxin, Methylcinchotoxin, Chinotoxin und Methylcinchoninjodmethylat überließ, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen besonderen Dank ausspreche.

1) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 30 S. 892 (1892) und Bd. 32 S. 321 (1893).

XII.

(Aus dem Pharmakologischen Institut zu Halle a. S.)

Zur Pharmakologie des Phenantrens und seiner Hydroderivate.

Von

Dr. med. Herm. Hildebrandt,
Privatdozent an der Universität Halle.

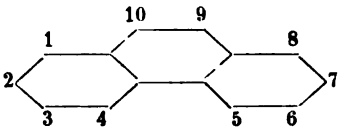
— - —

Unlängst ist es J. Schmidt und R. Mezger[1]) gelungen, die verschiedenen Hydrierungsstufen des Phenantrens vom Di- bis einschließlich Dodeka-hydro-Phenantren zu isolieren und genau zu charakterisieren. Mit Rücksicht darauf, daß Hydrophenantrene den wichtigen Opiumalkaloiden Morphin, Kodein und Thebain zugrunde liegen und nach neuesten Untersuchungen von F. W. Semmler[2]) in gewissen Sesquiterpenen ein hydriertes Phenantren oder Anthracen vorliegen dürfte, schien es mir von Interesse festzustellen, ob durch die Hydrierung derartiger Ringsysteme die physiologische Wirkung verändert wird.

Bekannt ist ja, wie sehr der Charakter des Thymols sich ändert, wenn man es durch vollständige Hydrierung in Menthol überführt. Freilich liegt in diesem Falle ein Monohydroxyl-Derivat des Kohlenwasserstoffes Benzol vor, und es war immerhin fraglich, ob die Hydrierung von Kohlenwasserstoffen selbst geeignet sei, eine Änderung der physiologischen Wirkung herbeizuführen; allerdings ist zu beachten, daß erfahrungsgemäß ringförmige Kohlenwasserstoffe im Organismus einer Hydroxylierung unterliegen, so daß immerhin auch hier der Einfluß der Hydrierung hinsichtlich

1) Berichte der Deutsch. Chem. Ges., Bd. 40 S. 4240 (1907).
2) Ebenda, Bd. 40 S. 3521 ff. (1907).

der physiologischen Wirkung zum Ausdruck kommen könnte. Bergell und Pschorr[1]) geben an, daß Phenantren



dem Organismus gegenüber sich völlig indifferent verhalte, fanden aber, daß es beim Übergange in das Hydroxyl-Derivat (2-Phenantrol, 3-Phenantrol, und 9 Phenantrol) krampferregende Eigenschaften erhält, daß also das Verhalten dieser Derivate ganz analog ist dem des Phenols.

Nun ist Benzol selbst ein noch ziemlich wirksamer Körper: 0,1 g in Öl zu 1 ccm gelöst einem Frosche injiziert ruft zunächst Steigerung der Reflexe hervor, dann Lähmung und in einigen Stunden Tod[2]); die entsprechende Dosis Naphtalin bewirkt nur Lähmung und Phenantren und Anthracen sind in der entsprechenden Dosis noch unwirksam.

Auf den Warmblüter (Maus) wirken die genannten Kohlenwasserstoffe derart, daß Einatmung von Benzoldämpfen zum Auftreten von Krampferscheinungen führt, worin das Tier stirbt, ohne daß es zu reiner Lähmung kommt; Einatmung von Naphtalindämpfen bewirkt bei der Maus Lähmung ohne Krampferscheinungen. Erhöht man im Falle des Phenantrens die Dosis noch etwas, so gelingt es sowohl beim Frosche wie bei der Maus Wirkungen zu erzielen: durch subkutane Injektion von 0,3—04 g Phenantren kann man beim Frosche einen tagelang anhaltenden Lähmungszustand hervorrufen, welcher sich als zentral bedingt erweist, da die peripheren Nerven kaum an Erregbarkeit durch den elektrischen Strom eingebüßt haben. Bei einer weißen Maus (15 g) erzeugte subkutane Injektion von 0,3 g Phenantren einen stundenlang anhaltenden Betäubungszustand, in welchem nach 6 Stunden der Tod eintrat. Am Kaninchen konnte ich allerdings selbst nach Eingabe von 5 g Phenantren innerlich keine Wirkung erzielen, was mit den Beobachtungen von Bergell und Pschorr übereinstimmt.

Bei den Versuchen an Fröschen, wo außer dem Phenantren die verschiedenen Hydrierungsprodukte neben einander zu prüfen waren, wählte ich, um eine genaue Dosierung zu ermöglichen, die Lösung der Substanzen in Olivenöl. Dabei machte sich der Übelstand

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 38 (1903).

2) Vgl. S. Baglioni: Zeitschr. f. allgemeine Physiologie, Bd. III S. 318 (1903).

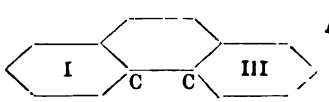
geltend, das Phenantren und Dihydrophenantren in Öl erst im Verhältnis 1 : 7 löslich waren, wobei letzteres noch leichter die Neigung hatte auszufallen; die übrigen — sämtlich flüssige Körper — waren in Öl leicht löslich. Es wurde großen Fröschen je 0,5 g des Phenantrens und seiner Hydroderivate zu 3 ccm in Olivenöl gelöst in die beiden Oberschenkel — und in den Kehllymphsack (je ein ccm) injiziert. Folgende Tabelle veranschaulicht die Abnahme der Intensität der Wirkung mit dem Grade der Hydrierung, womit auch eine Erniedrigung des Siedepunktes Hand in Hand geht († bed. Tod).

Substanz: Injektion am 9. II. 08	Siedepunkt	Beobachtete Wirkung 10. II.	12. II.	14. II.	19. II.	25. II.
Phenantren $C_{14}H_{10}$	340°	Sämtlich in Rückenlage	†			
9—10 Dihydrophenantren $C_{14}H_{12}$	312—313°			†		
α-Tetrahydrophenantren $C_{14}H_{14}$	307°			†		
Octohydrophenantren $C_{14}H_{18}$	282°				†	
Dekahydrophenantren $C_{14}H_{20}$	274—275°	Ohne Wirkung	Vorübergehende Narkose			†
Dodekahydrophenantren $C_{14}H_{22}$	268—269°					

Ich habe mich in weiteren Versuchen davon überzeugt, daß die flüssigen Hydrophenantrene auch in stärkerer Konzentration eine geringere Wirkung zeigen als Phenantren und sein Dihydroderivat. Von Dodekahydrophenantren war selbst 0,7 g in 1 ccm gelöst beim Frosche injiziert ohne akute Wirkung. 0,3 g subkutan, einer weißen Maus (15 g) injiziert zeigte ebenfalls keine Wirkung.

Es ergibt sich also, daß mit der Hydrierung die Intensität der Wirkung beim Phenantren abnimmt, um am geringsten beim Dodekahydro-Phenantren zu werden, d. h. bei demjenigen Hydroderivate, bei welchem nach den Untersuchungen von Schmidt und Mezger keine weitere Anlagerung von Wasserstoff mehr möglich ist wegen der räumlichen Lagerung der beiden Kohlenwasserstoffe welche „je zwei Benzolkernen gemeinsam sind und die Verknüpfung des Benzolkernes I und III vermitteln."

A.



Die hier besprochenen Körper, Phenantren und seine Hydroderivate

habe ich an kräftigen Kaninchen in Dosen von 2 g pro die, verfüttert und mich überzeugt, daß in allen Fällen die Ausscheidung in Form gepaarter Glykuronsäuren mit dem Harne stattfindet. Es gelingt durch das Bleiverfahren diese Verbindungen zu isolieren. Wenn man den mit destilliertem Wasser gut ausgewaschenen basischen Bleiniederschlag mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt und dann mit Essigäther ausschüttelt, so geht die gepaarte Verbindung in den Äther über; zur Vermeidung einer Zersetzung wurde der Äther nach Zusatz von trockenem Baryumkarbonat abdestilliert, der Rückstand mit destilliertem Wasser erwärmt und vom Ungelösten abfiltriert. Beim Einengen der Lösungen der so erhaltenen Baryumsalze der gepaarten Verbindungen kristallisierte die nach Darreichung von Phenantren im Harn auftretende Verbindung am leichtesten aus. Nach nochmaligem Umkristallisieren wurde das Baryumsale rein erhalten; durch völliges Ausfällen des Baryums aus der Lösung des Salzes mitttels verdünnter Schwefelsäure erhielt ich die freie Säure, welche Linksdrehung zeigte und nach dem Kochen mit Mineralsäure sich stark trübte und reduzierte. Die freie Säure schmilzt bei 125°. Ich habe mich mit einer Baryumbestimmung des erhaltenen Salzes begnügt, da bereits Bergell und Pschorz durch die Zinkstaubdestillation des Bleisalzes fertgestellt haben, daß Phenantrol in dieser Verbindung als Paarling enthalten ist. Das von mir erhaltene Salz ist das Phenantrolglycuronsaure Baryum, welches mit 1 Mol. Wasser kristallisiert, das es bei einstündigem Trocknen bei 96° verliert.

0,1355 g Sbst. verloren 0,008 g bei 96° = 5,90 Proz.

Berechnet für $C_{40}H_{34}O_{14}Ba + H_2O : H_2O = 6{,}04$ Proz.

Das durch Trocknen bei 96° erhaltene Salz lieferte bei der Baryumbestimmung folgende Werte:

0,1275 g Baryumsalz: 0,0355 $SO_4Ba = 16{,}38\,\%$ Ba.

Berechnet für $C_{40}H_{34}O_{14}$ Ba: 15,69 % Ba.

Die Spaltung der gepaarten Säure verläuft nach folgender Gleichung:

$$C_{40}H_{36}O_{14} + 2H_2O = \underset{\text{Phenantrol.}}{(C_{14}H_{10}O)_2} + \underset{\text{Glycuronsäure.}}{(C_6H_{10}O_7)_2}$$

Die Kondensation ist unter Wasseraustritt erfolgt.

Die Tatsache, daß auch Dodekahydrophenantren eine gepaarte Glykuronsäure liefert, weist darauf hin, daß an irgend einer hydrierten Stelle des Phenantrenringes eine Oxydation stattgefunden hat, da wohl nicht anzunehmen ist, daß die

Oxydation im Organismus an einer jener beiden Stellen erfolgt, wo eine Reduktion nicht mehr gelingt.

Es liegt wohl am nächsten, daß die Oxydation an derjenigen Stelle stattgefunden hat, wo auch die Reduktion am leichtesten erfolgt, nämlich an den 9—10 C.-Atomen der Brücke des Phenantrens. Hierfür spricht ein Befund, den ich gelegentlich der Versuche am Frosche erhoben habe: Während nach Darreichung von Phenantren auch beim Frosche gepaarte Glykuronsäuren im Harne erscheinen, treten diese weder nach Darreichung von 9—10 Dihydrophenantren, noch nach Darreichung der höher hydrierten Derivate im Harn auf. Diese Tatsache ist wohl nur so zu deuten, daß der Organismus des Kaltblüters nicht fähig ist, in einer der Stellen 9—10 die Oxydation auszuführen, wenn bereits die Hydrierung an diesen Stellen erfolgt ist, während es dem Organismus des Warmblüters offenbar leicht gelingt, hier noch die Oxydation durchzuführen.

Neuerdings haben Ipatiew und Rakitin [1]) die Hydrogenisation des Phenantrens unter Anwendung eines hohen Druckes und des Nickeloxydes als Katalysator durchgeführt und sind dabei zum Perhydrophenantren $C_{14}H_{24}$ gelangt. Hiernach könnte man anzunehmen geneigt sein, daß für die Oxydation im Organismus auch eines derjenigen C.-Atome, welche die Verknüpfung des Benzolkernes I mit III vermitteln (vgl. obige Formel A) in Betracht komme; das oben mitgeteilte Verhalten des Kaltblüters gegenüber den hydrierten Phenantrenen würde indes mit dieser Auffassung nicht übereinstimmen.

Die Spaltungsprodukte der nach Darreichung von Phenantren und seiner Hydroderivate im Harne auftretenden gepaarten Verbindungen bedürfen einer eingehenden Untersuchung; Herr Professor Julius Schmidt in Stuttgart, welcher mir die von ihm dargestellten Hydrophenantrene überlassen hat, ist zur Zeit mit der Untersuchung dieser Spaltungsprodukte beschäftigt; er studiert auch das Verhalten der Hydrophenantrene bei der Oxydation auf rein chemischem Wege.

1) Berichte der Deutschen Chem. Ges., Bd. 41 S. 996 (1908).

XIII.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie der Jagiellonischen Universität in Krakau.

Zur Frage der Ausscheidung von Bakterien durch die normale Niere.

Von

K. von Klecki und A. Wrzosek.

I.

Vor etwa 11 Jahren hat einer von uns die Resultate seiner Untersuchungen über die Ausscheidung von Bakterien durch die Niere und die Beeinflussung dieses Prozesses durch die Diurese in diesem Archive veröffentlicht. Zu dieser Zeit war die genannte Frage recht aktuell infolge der Publikation von Biedl und Kraus, welche auf eine Reihe von Experimenten, welche sie mit einer neuen eigenen Methodik ausgeführt hatten, gestützt, den Satz aufgestellt haben, daß in der Blutbahn frei kreisende Mikroben durch die normale Niere, und zwar schon in kurzer Zeit, ausgeschieden werden.

Dieser Satz stand in einem schroffen Widerspruch mit der damals stark verbreiteten Anschauung, nach welcher die normale Niere den im Blute kreisenden Mikroben keinen Durchtritt gewährt, und daß ein solcher nur stattfindet, wenn die Nieren pathologische Veränderungen aufweisen (Wyssokowitsch, Flügge, Schweizer, Boccardi, Konjajeff, Birch-Hirschfeld, Berlioz, Charrin, Faulhaber, Pernice und Scagliosi, Meyer, Sherrington, Kruse, zum Teil auch Hinze und Lubarsch); andererseits bekräftigten aber die Resultate der Untersuchungen der Wiener Forscher die Ansicht anderer Autoren (Grawitz, Trambusti und Maffucci, Longard, Neumann, Orth, Baumgarten, Nannotti und Bacciochi, Sittmann) deren aber keiner den Beweis

geführt hatte, daß die Ausscheidung von Bakterien durch die normale Niere schon in so kurzer Zeit erfolgt, wie dies in den Experimenten von Biedl und Kraus der Fall war. Biedl und Kraus suchten den Gegensatz, in welchem die Resultate ihrer eigenen Untersuchungen zu denjenigen der meisten anderen Forscher standen, hauptsächlich dadurch zu erklären, daß sie sich einer anderen Technik bei ihren Experimenten bedienten, nämlich daß sie den für die bakteriologische Untersuchung bestimmten Harn in vivo, gesondert für eine jede Niere durch in die Ureteren eingeführte Kanülen in verschiedenen Zeitabständen während einer längeren Zeit sammelten, indem die meisten Forscher früheren Datums den Harn zur bakteriologischen Untersuchung aus der Harnblase toter Tiere direkt entnahmen. In den oben erwähnten Untersuchungen eines von uns, wurde die von Biedl und Kraus benutzte Technik der Experimente noch insofern verbessert, als durch die Benutzung eigens dazu konstruierter Ureterenkanülen die Verunreinigung des untersuchten Harns durch etwaige Luftkeime fast gänzlich ausgeschlossen war, und als bei diesen Experimenten einiges, wodurch in den Untersuchungen von Biedl und Kraus statt physiologischer pathologische Verhältnisse geschaffen wurden, was später auch von Cotton hervorgehoben wurde, weggelassen wurde, resp. eine entsprechende Modifikation erfahren hat. In diesen Untersuchungen hat einer von uns das Hauptergebnis der Experimente von Biedl und Kraus bestätigt, und zwar, daß die in die Blutbahn eingeführten Mikroben schon nach Ablauf weniger Minuten durch die normale Niere mit dem Harn zur Ausscheidung gelangen können, daß dies aber nicht immer im Laufe einer bis anderthalb Stunden nach Einführung der Mikroben in die Blutbahn des Versuchtieres geschehen muß; dabei hat er gefunden, daß der Durchtritt der Mikroben durch beide Nieren ungleichmäßig erfolgt, ja, daß manchmal die Bakterien überhaupt nur durch die eine Niere ausgeschieden werden; daß die Ausscheidung der Bakterien durch die normale Niere von der Diurese nicht beeinflußt wird, daß die durch Kontraktion resp. Erweiterung der Nierengefäße künstlich erzeugten lokalen Zirkulationsstörungen, wie auch die Anwendung einer Reihe von diuretisch wirkenden Substanzen auf die Ausscheidung durch die normale Niere von in der Blutbahn kreisenden Mikroben keinen Einfluß ausübt; diese Experimente haben nur erwiesen, daß ein gewisser Zusammenhang zwischen der Ausscheidung von Bakterien mit dem Harn und der Anzahl derselben in der Blutbahn besteht. Ungefähr zu derselben Zeit wie diese Publikation eines von uns ist diejenige von Cotton erschienen.

Cotton hat an Kaninchen experimentiert, welche intravenös mit Anthrax, Subtilis, Prodigiosus und dem Friedländerschen Bazillus, mit Staphylokokken und Pneumokokken infiziert waren, und ist zu anderen Ergebnissen gelangt. Der Harn wurde in diesen Experimenten aus der Harnblase von getöteten oder an den Folgen der Infektion erlegenen Tieren zur bakteriologischen Untersuchung entnommen. Nach Cotton ist die Ausscheidung von in der Blutbahn kreisenden Mikroben durch die Niere zwar nicht unwahrscheinlich, doch ist dieses keineswegs erwiesen; er glaubt, daß einige Mikroben durch die Niere überhaupt nicht ausgeschieden werden und daß diejenigen, welche zur Ausscheidung gelangen könnten, höchstens nur in einer recht geringen Anzahl in den Harn übergehen.

Bald darauf veröffentlichten Biedl und Kraus ihre Untersuchungen über die Ausscheidung von Mikroben durch verschiedene drüsige Organe. In dieser Publikation werden die Cottonschen Experimente einer scharfen Kritik unterzogen, die oben angegebenen Untersuchungen eines von uns als Bestätigung der früheren Resultate ihrer Experimente angeführt und die Ergebnisse einer Reihe von neuen Untersuchungen angegeben, in welchen die Verfasser den Harn und andere Sekrete von Hunden, welche vor 24—48 Stunden intravenös mit 5 ccm einer zweitägigen Bouillonkultur von Staphylococcus pyogenes aureus infiziert waren, bakteriologisch untersucht haben. Die in das Blut eingeführten Mikroben sind auch in diesen Experimenten in den Harn übergegangen; der bakteriologisch untersuchte Harn wurde ähnlich wie in den früheren Untersuchungen von Biedl und Kraus vermittelst von in die Ureteren eingeführten Kanülen gesammelt.

In demselben Jahre 1897 ist die im Institute von Prof. Wyssokowitsch ausgeführte Arbeit von Kossowski erschienen, in welcher die Ansicht von Wyssokowitsch bestätigt und diejenige von Biedl und Kraus bekämpft wurde. Kossowski hat bei 150 Kaninchen, welche mit Sporen von Bazillus subtilis infiziert worden waren, den nach Tötung des Versuchstieres aus der Blase entnommenen Harn bakteriologisch untersucht. Auf Grund dieser Untersuchung kommt Kassowski zum Schlusse, daß die im Blute kreisenden Mikroben durch die normale Niere nicht ausgeschieden werden und daß eine solche Ausscheidung nur in dem Falle möglich ist, wenn in der Niere Blutungen bestehen.

Ein Jahr darauf ist zu einem ähnlichen Resultat wie Kossowski auch Opitz gelangt, welcher in sieben an Hunden angestellten Experimenten, in welchen die Tiere mit verschiedenen Mikroben infiziert worden waren, den Harn zur bakteriologischen Untersuchung

aus jeder Niere gesondert sammelte und zwar vermittelst von Kanülen, welche durch die Ureteren bis in das Nierenbecken hineingeschoben waren. Opitz gelangt zum Schluß, daß eine physiologische Ausscheidung durch die Niere von im Blute kreisenden Mikroben überhaupt nicht stattfindet, und daß eine Ausscheidung derselben nur in dem Falle zustande kommt, wenn eine Schädigung der Gefäße oder des Nierenepithels entstanden ist.

Im Gegenteil behauptet Fütterer, daß die im Blute kreisenden Mikroben durch die normale Niere ausgeschieden werden und zwar, daß dies manchmal schon in 2—3 Minuten, gewöhnlich doch aber erst nach Ablauf von 2 Stunden nach der Injektion geschieht. Er bemerkt dazu, daß es nicht ausgeschlossen ist, daß das positive Ergebnis seiner Untersuchungen, auf welche er seine Ansicht stützt, vielleicht dadurch erlangt war, daß die Mikroben direkt aus dem Blute in den Harn übergegangen waren, und zwar bei Verletzung der Gefäße der Nierenbecken, aus welchen er den Harn zur bakteriologischen Untersuchung sammelte.

Pawlowsky, welcher die Ausscheidung durch die Niere verschiedener, besonders pyogener Mikroben (Staphylococcus pyogenes aureus und flavus, B. pyocyaneus, Typhusbacillus und Diphteriebacillus) untersucht hatte, in einer Reihe von Versuchen, in welchen er den Harn aus der Blase, der nach einer subkutanen Infektion mit den betreffenden Mikroben abgetöteten Tieren entnahm, gelangt zu dem Schlusse, daß die Staphylokokken aus den Knäuelgefäßen zwischen den Endothelzellen der Knäulkapsel in das Innere des Glomerulus eindringen und von hier aus in die gewundenen Harnkanälchen eindringen. Pawlowsky gibt an, er hätte den Übergang der Mikroben aus dem Blute in das Nierengewebe direkt beobachten können.

Zu einer diametral entgegengesetzten Ansicht gelangt Métin auf Grund seiner im Pasteurschen Institute ausgeführten Untersuchungen, in welchen er Kaninchen intravenös und Meerschweinchen subkutan mit dem Heubazillus, dem Staphylococcus pyogenes aureus, B. pyocyaneus, B. prodigiosum, Anthrax- und Typhusbazillus infizierte, wonach etwa zwei Stunden nach Infektion der Harn zur bakteriologischen Untersuchung aus der Harnblase von lebenden Tieren, vermittelst einer Spritze und nach einer breiten Eröffnung der Blase von abgetöteten Tieren entnommen wurde. Aus seinen Untersuchungen schließt Métin, daß in normalen Verhältnissen weder durch die Niere, noch durch die Leber die Mikroben ausgeschieden werden

und daß dies nur dann geschehen kann, wenn die Mikroben samt dem extravasierten Blute sich den Sekreten dieser Organe beimischen.

Asch, welcher die Ausscheidung durch die Niere des B. pyocyaneus, Staph. pyog. aureus, des B. coli com. und des B. lactis aërogenes nach Einführung derselben in die arterielle Bahn untersuchte, ist ebenfalls der Meinung, daß durch die normale Niere keine Mikroben ausgeschieden werden. Nach Asch ist dies überhaupt nur bei einer bestehenden Nierenläsion möglich, und dabei gestalten sich die Verhältnisse verschieden, je nach der Art der zur Infektion verwendeten Mikroben. Die Ausscheidung von Bakterien durch die Niere beginnt überhaupt erst nach Ablauf von einigen Stunden nach der Infektion, zu einer Zeit, wo Albuminurie oder Hämaturie sich schon eingestellt hat. In den Experimenten von Asch war die Ausscheidung durch die Niere von B. coli com. und B. lactis aërogenes nicht konstant, sogar in diesen Fällen, wo die Anwesenheit der genannten Mikroben in den Nieren festgestellt werden konnte.

Die neuesten Untersuchungen über die Ausscheidung von Mikroben durch die Niere stammen von Noetzel. Derselbe infizierte Kaninchen mit virulenten Pyocyaneusbazillen, wonach er am lebenden Tiere die Harnblase freilegte und aus derselben den Harn zur bakteriologischen Untersuchung mit einer Spritze entnahm. Nach Entnahme einer jeden Harnprobe wurde der betreffende durchstochene Blasenteil abgebunden, so daß jede Harnprobe durch Punktion eines anderen Blasenabschnittes entnommen wurde.

Noetzel hat 28 solche Experimente ausgeführt; in 19 derselben waren keine Mikroben in dem Harne nachzuweisen, obwohl sie in den Nieren in einer großen Menge zu finden waren. In einer Reihe von Experimenten sind aber in den Agarröhrchen, welche mit dem 10—15 Minuten nach der Infektion entnommenen Harne infiziert worden waren, von den zur Infektion des Versuchstieres gebrauchten Mikroben einzelne Kolonien erschienen. Diese Tatsache erklärt Noetzel dadurch, daß in diesen Experimenten die Mikroben in den Harn aus der Blutbahn bei der Punktion der Blasenwand gelangten, daß aber die Zahl derselben eine so geringe war, daß sie in dem Harne meistens nicht nachzuweisen waren. Auf Grund seiner Experimente behauptet Noetzel, daß durch die normale Niere die im Blute kreisenden Mikroben nicht ausgeschieden werden.

In einem im Jahre 1901 erschienenen Sammelreferate über die Ausscheidung von Mikroben aus dem Körper, gelangt Lubarsch auf Grund sowohl der experimentellen Untersuchungen wie auch von klinischen Beobachtungen zu dem Schlusse, daß die im Blute kreisenden

Mikroben durch die Niere und Leber ausgeschieden werden, auch wenn dieselben zum mindesten sogut wie intakt sind; ähnlich wie durch die Placenta werden die Mikroben durch die genannten Organe ausgeschieden, auch wenn in letzteren keine organischen Veränderungen nachzuweisen sind.

In seinem Lehrbuch der allgemeinen Pathologie gibt auch Ziegler an, daß die im Blute kreisenden Mikroben durch die Niere, Leber und den Darm ausgeschieden werden und betrachtet diese Ausscheidung als ein Abwehrmittel des Organismus im Kampfe mit der Infektion.

Krehl behauptet ebenfalls in seinem Lehrbuch der pathologischen Physiologie, daß korpuskuläre Elemente z. B. Mikroben, durch die normale Niere ausgeschieden werden und daß dieser Prozeß in den Nierenknäueln stattfindet, wo die Mikroben in der Knäuelkapsel nachzuweisen sind.

Aus den oben angeführten Ergebnissen der Untersuchungen über die Ausscheidung von Mikroben durch die normale Niere ist es ersichtlich, daß diese Frage noch keine definitive Lösung gefunden hat. Auf Grund dieser Untersuchungen muß vor allem die Frage gestellt werden, ob in diesen Experimenten, deren Resultat ein positives war, die Mikroben tatsächlich in den Harn nicht mit dem Blute gelangt waren, welches während des Experimentes dem Harn beigemischt wurde, und zwar in einer so geringen Menge, daß in den betreffenden Experimenten die Anwesenheit derselben der Aufmerksamkeit der Forscher entging. In den diesbezüglichen Experimenten wurden zwar die Nieren in mikroskopischen Präparaten auf eventuelle stattgefundene Blutung untersucht, bei Katheterisation der Ureteren wurde eine gröbere Verletzung derselben vermieden; die zur bakteriologischen Untersuchung gelangten Harnproben wurden makro- und mikrokopisch auf Blut untersucht und nur bei einem entsprechenden Ausfallen aller dreier Proben wurde das Resultat der Experimente als maßgebend angesehen. Unterdessen kommt aber, und zwar eben in diesen Experimenten, deren Methodik die beste war, nämlich, in welchen der Harn aus einer jeden Niere durch in die Ureteren eingeführte Kanülen entnommen wurde und nach deren Ergebnis die im Blute kreisenden Mikroben durch die normale Niere mit dem Harn ausgeschieden werden, selbst bei der genauesten technischen Ausführung der Experimente ein Umstand in Betracht, welcher nicht zu vermeiden ist und welcher eine Fehlerquelle bilden kann. Es müssen nämlich die in die Ureteren eingeführten Kanülen offenbar in denselben fixiert werden, was durch Unterbindung der Ureterenwand samt den eingeführten

Kanülenspitzen erlangt wird. Bei diesem Eingriffe passiert es aber sehr leicht, daß die Schleimhaut des Ureters mit dem spitzen Ende der Kanüle verletzt wird, oder daß die in der Wand des Ureters verlaufenden Gefäße durch die Ligatur durchtrennt werden; aber auch in den Fällen, wo es zu keiner Verletzung der Wand des Ureters gekommen war, ist es nicht immer möglich, in den bisherigen Experimenten die oben angedeutete Fehlerquelle, nämlich die Beimischung von aus der Ureterenwand ausgetretenem Blute zum Harn auszuschließen; dies erhellt aus den die Venen des Ureters betreffenden anatomischen Verhältnissen. Beim Menschen gestalten sich letztere folgendermaßen:

Vom oberen Abschnitt des Ureters wird das Blut in der Richtung nach oben abgeführt durch Venenstämme, welche in das Venengeflecht der Nierenfettkapsel münden. Vom unteren Abschnitt des Ureters geht das venöse Blut in der Richtung nach unten, durch in das Blasengeflecht übergehende Venen. Vom mittleren Abschnitt des Ureters geht aber das venöse Blut zum Teil in der Richtung nach oben zum Nierenkapselgeflecht, zum größten Teil aber geht dasselbe in der Richtung nach unten durch Venenäste, welche in den Plexus spermaticus internus, resp. den Plexus uterinus übergehen; es kann auch, wie dies aus einem von Teichmann injizierten Präparate aus der Sammlung des Krakauer anatomischen Instituts ersichtlich ist, das Blut aus diesem Abschnitt des Ureters durch einen Venenast in die Vena iliaca communis abgeleitet werden. In der für uns zur Verfügung stehenden Fachliteratur haben wir zwar eine so genaue Beschreibung der Venen des Ureters, wie die oben für den Menschen angegebene, für den Hund nicht finden können. Wenn man aber annimmt, wozu wir uns berechtigt glauben, daß diese anatomischen Verhältnisse im großen und ganzen beim Hunde sich ähnlich wie beim Menschen gestalten, so muß in den oben angegebenen Experimenten eine Fehlerquelle, welche zu einer Beimischung von Blut in den Harn führt, außer einer Läsion der Wand, des Ureters durch die Kanülenspitze und die Ligatur derselben, schon der durch den Faden auf die Wand des Ureters ausgeübte Druck bilden. Indem in solchen Experimenten die Kanüle gewöhnlich in den mittleren resp. in den unteren Abschnitt der Ureters eingeführt wird, also in diesen Teil des Ureters, aus welchem das Venenblut teilweise oder gänzlich in der Richtung nach hinten resp. unten abgeleitet wird, kann es durch die Befestigung der Kanüle vermittelst der Ligatur, über derselben in der Wand des Ureters zu einer venösen Stauung kommen, deren Folge die Diapedese von roten Blutkörperchen in das Gewebe der Ureterenwand ist; in der Schleimhaut des Ureters können die aus den Gefäßen ausgetretenen Blutkörperchen auf die Oberfläche derselben gelangen und auf diese Weise sich dem aus der Kanüle ausfließenden Harne beimischen.

Es ist klar, daß indem eine Befestigung der in den Ureter eingeführten Kanüle ohne Ausübung eines gewissen Druckes auf die

Wand desselben nicht zu erreichen ist, auch die oben erwähnte Fehlerquelle in solchen Experimenten nicht zu vermeiden ist. Es braucht zwar diese Komplikation nicht in einem jeden Experimente vorzukommen, mit der Möglichkeit derselben hat man aber stets zu rechnen. Wenn die erwähnte Komplikation eingetreten ist, kann die Menge des zum Harne beigemischten Blutes so gering sein, daß dasselbe weder makroskopisch, noch in einem Tropfen der zur mikroskopischen Untersuchung entnommenen Harnprobe nachzuweisen ist. Es ist klar, daß auch in letzterem Falle die genannte Komplikation auf das Endresultat des Experimentes einen entscheidenden Einfluß ausüben kann.

Da die Ansichten der Autoren über die Ausscheidung von Mikroben aus dem Blut durch die normale Niere noch verschieden sind, hauptsächlich aber, da viele Verfasser sowohl von experimentellen Arbeiten wie auch von einigen Sammelreferaten und Handbüchern die Ansicht aussprechen, daß eine solche Ausscheidung von Mikroben stattfindet, und da diese Ansicht wenigstens zu einem gewissen Teil sich auf die Resultate der früheren Untersuchungen von einem von uns stützt, welche zwar, wie dies auch einige andere Autoren hervorheben, in methodologischer Hinsicht allen Anforderungen zu entsprechen schienen, in welchen aber die zuletzt besprochene Fehlerquelle nicht genügend berücksichtigt war, haben wir eine neue Reihe von Experimenten über die Ausscheidung von Bakterien durch die normale Niere angestellt, in welchen wir stets auf die erwähnte Fehlerquelle unser Augenmerk gerichtet hatten; die Experimente wurden mit kleinen Abweichungen nach der von einem von uns vor 11 Jahren gebrauchten Methode ausgeführt, es wurden aber in einem jeden Experimente Harnproben auf Blut und zwar auf minimale Mengen desselben speziell untersucht, was durch eine genaue Untersuchung der Sedimente der zentrifugierten Harnproben geschah.

II.

Die Experimente wurden ausschließlich an gesunden, mit Wasser getränkten Hunden ausgeführt, und zwar in gemischter Chloroform-Äther-Alkoholnarkose nach vorläufiger subkutaner Morphiuminjektion (0,01 g auf ein Kg Gewicht).

In beide Ureteren, resp. nur in einen derselben, wurde die von einem von uns im Jahre 1897 beschriebene Kanüle eingeführt, welche das Sammeln von Harn und Verimpfen desselben auf Nährböden in einer die Verunreinigung mit Luftkeimen fast gänzlich ausschließender Weise ermöglicht. Die Ureteren wurden durch seitliche Bauchschnitte freigelegt. Die Wand des Ureters wurde vor der Einführung der Kanüle in sein Lumen vermittelst eines glühenden Platindrahts durchtrennt.

Nach Einführung der Kanüle in den Ureter wurde der Harn in der in dem Jahre 1897 von einem von uns beschriebenen Weise während einiger bis 20 Minuten gesammelt und in der Menge von 1/4 ccm bis 1/2 ccm in Bouillon, auf Agar und Gelatine verimpft. Darauf wurden die Mikroben (B. Kiliense, B. prodigiosum, B. pyocyaneus, B. typhi, B. coli com., Staphylococcus pyogenes aureus) in die Vena jugularis eingespritzt und der Harn weiter in gewissen Zeitabschnitten gesammelt und auf die Nährböden verimpft. Im Laufe eines jeden Experimentes, wurde während einer längeren Zeit in verschiedenen Zeitabschnitten eine ganze Reihe solcher Harnproben entnommen und verimpft. Von Zeit zu Zeit wurde aus der A. carotis etwas Blut, gewöhnlich zirka 1/2 ccm, entnommen und in ein Bouillonröhrchen eingeführt, um festzustellen, ob die ins Blut eingeführten Keime in demselben noch kreisen. Von Zeit zu Zeit wurde auch auch aus jedem Ureter der Harn in einer Menge von einigen bis 20 Tropfen entnommen. Wenn die Menge desselben zirka 2 ccm betrug, wurde derselbe zentrifugiert und das gebildete Sediment mikroskopisch auf Blutkörperchen untersucht. In den Experimenten, in welchen der Harn zur bakteriologischen Untersuchung nur aus einer Niere entnommen wurde, wurde nach Beendigung dieses Teils des Experimentes die Oberfläche der Harnblase mit einem glühenden Kauterium angesengt, durch die angesengte Fläche eine Pasteursche Pipette in die Blase eingestochen und auf diese Weise etwas Blasenharn entnommen. Ein Teil desselben wurde in resp. auf Nährböden verteilt, ein anderer wurde zentrifugiert und das gebildete Sediment auf Blutkörperchen untersucht. In einem Teile der Experimente wurden nach Beendigung der Harnentnahme Stücke aus der Niere und den Harnleitern zur mikroskopischen Untersuchung ausgeschnitten. Alle Nährböden, auf welchen Harnproben aus den Ureteren oder aus der Blase verimpft worden waren, haben wir eine Woche lang, häufig auch länger beobachtet. Je nach den in das Blut eingeführten Keimen wurden die verimpften Nährböden bei Zimmer- oder Bruttemperatur (37 ° C) gehalten, ersteres in den Experimenten mit B. Kiliense und B. prodigiosum, letzteres in solchen mit B. pyocyaneus, B. typhi, B. coli com. oder Staphylococcus pyogenes aureus.

In unseren Untersuchungen haben wir nur solche Experimente berücksichtigt, in welchen der Harn während des Experimentes in einer sowohl für die bakteriologische Untersuchung, wie auch für die Untersuchung auf Blutkörperchen genügenden Menge sezermiert war und in welchen die am Anfang des Experimentes in das Blut eingeführten Keime in demselben stets nachzuweisen waren.

Um eine Vorstellung von der Art und Weise zu geben, wie unsere Versuche durchgeführt wurden, wollen wir hier die Protokolle von einigen Versuchen anführen (Versuche I und XV).

Versuch I.

27. V. 1903. Hund. Um 11 U. 15 M. Einführung der Kanüle in den rechten Urether. Um 12 U. 3 M. Injektion von 2 ccm einer zirka

15stündigen Bouillonkultur von B. Kiliense. Harn zur Blutuntersuchung gesammelt von 12 U. 16 M. bis 12 U. 42 M. Sediment enthält zahlreiche rote Blutkörperchen.

Rechter Harnleiter	
Auffangen des Harnes	Kulturresultat
11 h. 35 m	0
11 » 40	0
11 » 42	0
11 » 44	0
11 » 53	0
12h .03 Injektion in die Vene von 2 ccm Bouillonkult. v. B. Kiliense	
12h. 04	†
12 » 05	†
12 » 06	†
12 » 08	†
12 » 09	†
12 » 11	†
12 » 14	†
12 » 16	†
12 » 22	†
12 » 25	†
12 » 27	†
12 » 44	0
12 » 48	0
12 » 54	0
12 » 55	0
12 » 59	0
1 » 3	0
1 » 5	0
1 » 7	0

Um 1 U. 10 M. Verimpfung von Harn aus der Blase in zwei Bouillonröhrchen, ein Agarröhrchen und ein Gelatinröhrchen. Alle Nährböden blieben steril. Im Sedimente des Blasenharns spärliche Blutkörperchen.

Versuch XV.

7. III. 1907. Hund 16000 g. Um 8 U. 50 M. Einführung der Kanüle in den rechten Ureter, und um 9 U. 8 M. in den linken Ureter. Um 9 U. 14 M. Injehtion von 7 ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur von B. pyocyaneus. Im Harnsedimente aus dem rechten Ureter (3 Portionen) — spärliche rote Blutkörperchen, dagegen im Harnsedimente aus dem linken Ureter (3 Portionen) — zahlreiche rote Blutkörperchen.

Rechter Harnleiter		Linker Harnleiter	
Auffangen des Harnes	Kulturresultat	Auffangen des Harnes	Kulturresultat
9h. 14 Einführung von Mikroben in das Blut			
9h. 15	0	9h. 16	0
9 » 19	0	9 » 18	0
9 » 23	0	9 » 21	0
9 » 26	0	9 » 24	0
9 » 30	0	9 » 25	0
9 » 43	0	9 » 32	0
9 » 45	0	9 » 47	†
9 » 58	0	9 » 54	†
10 » 1	0	10 »	0
10 » 3	0	10 » 3	0
10 » 9	0	10 » 12	0
10 » 19	0	10 » 15	0

Zusammensetzung der Versuchsergebnisse.

Versuch	Rechter Harnleiter		Linker Harnleiter		Harnblase	
	Kulturresultat	Im Harnsediment	Kulturresultat	Im Harnsediment	Kulturresultat	Im Harnsediment
1.	†	Zahlreiche rote Blutkörperchen			0	Spärliche rote Blutkörperchen
2.	0	0			0	0
3.	0	Äusserst spärliche rote Blutkörp.			0	
4.	0	0			0	0
5.	†	Spärliche rote Blutkörperchen			†	Äusserst spärliche rote Blutkörp.
6.	†	Äusserst spärliche rote Blutkörp.	†	Äusserst spärliche rote Blutkörp.		
7.	†	Zahlreiche rote Blutkörperchen	†	Zahlreiche rote Blutkörperchen		
8.			0	0	0	0
9.	0	0	†	Zahlreiche rote Blutkörperchen		
10.	†	Äusserst spärliche rote Blutkörp.	†	Äusserst spärliche rote Blutkörp.		
11.	†	Zahlreiche rote Blutkörperchen	0	0		
12.	0	Äusserst spärliche rote Blutkörp.	0	Äusserst spärliche rote Blutkörp.		
13.	0	Spärliche rote Blutkörperchen	0	Spärliche rote Blutkörperchen		
14.	0	Äusserst spärliche rote Blutkörp.	0	Äusserst spärliche rote Blutkörp.		
15.	0	Spärliche rote Blutkörperchen	†	Zahlreiche rote Blutkörperchen		
16.	†	Äusserst spärliche rote Blutkörp.	0	Äusserst spärliche rote Blutkörp.		
17.			0	0	0	
18.	0	0	0	Äusserst spärliche rote Blutkörp.		
19.	0	Äusserst spärliche rote Blutkörp.	0	Äusserst spärliche rote Blutkörp.		
20.	0	Spärliche rote Blutkörperchen	0	Spärliche rote Blutkörperchen		
21.					0	
22.					0	

III.

Von der Gesamtzahl von 22 Experimenten, in welchen den Versuchstieren Keime in die Blutbahn eingeführt worden waren, wurden dieselben nur in neun Experimenten in dem Harne nach gewiesen. Der aus dem rechten Ureter gesammelte Harn wurde in 18 Experimenten bakteriologisch untersucht, und zwar erhielt derselbe die ins Blut eingeführten Keime in 7 Experimenten, der aus dem linken Ureter gesammelte Harn wurde in 15 Versuchen untersucht, und zwar nur in 5 derselben mit einem positiven Resultat. Der aus der Harnblase gesammelte Harn wurde in 9 Versuchen

untersucht; nur in einem einzigen Experimente waren in demselben die in das Blut eingeführten Keime nachzuweisen.

Im ganzen wurden bakteriologisch 192 aus der rechten Niere und 160 aus der linken Niere stammende Harnportionen bakteriologisch untersucht. Die im Blute kreisenden Mikroben wurden in 26 aus der rechten und in 19 aus der linken Niere stammenden Harnportionen nachgewiesen. In allen Versuchen war der aus den Ureteren gesammelte Harn von normaler Farbe und fast immer klar. Nur in einigen wenigen Fällen war das durch die Zentrifuge erhaltene Harnsediment rötlich gefärbt. Doch in der Mehrzahl der Fälle hatte das Sediment keine rote Färbung und trotzdem konnte man in demselben mikroskopisch Blutkörperchen nachweisen.

In der Anleitung zu dieser Arbeit haben wir die Vermutung ausgesprochen, daß das im Sedimente des aus den Harnleitern gewonnenen Harnes enthaltene Blut aus der Wand des betreffenden Ureters stammt. Die Richtigkeit dieser Vermutung haben wir in vier Experimenten geprüft, in welchen aus der Wand beider Harnleiter oberhalb der Einführungsstellen der Kanülen ausgeschnittene Stücke nach Fixierung in Formalin und Einbettung in Paraffin in mit Hämatoxylin und Eosin gefärbten Präparaten untersucht wurden. In allen untersuchten Harnleitern wurde eine bedeutende Hyperämie der Wand derselben gefunden. Die erweiterten und blutüberfüllten Gefäße traten besonders stark in der Faser- und Schleimhaut hervor. In manchen Fällen beobachteten wir dasselbe auch in der Muskelhaut der Ureterenwand. Sowohl in der Schleimhaut, wie auch in der Muskularis konnten wir an vielen Stellen deutlich eine Diapedese von roten Blutkörperchen aus den Kapillaren in deren Umgebung nachweisen. In einigen Fällen bestand auch eine hämorrhagische Infiltration der Ureterenwand. In einer Anzahl von Präparaten wurden auch in den verschiedenen die Wand des Ureters zusammensetzenden Häuten Gefäßrupturen und Blutaustritte gefunden. Manchmal brach das in der Schleimhaut extravasierte Blut die ganze Dicke derselben durch und gelangte in das Lumen des Harnleiters. Aber auch in solchen Fällen, wo in der Schleimhaut keine deutliche Blutergüsse vorhanden waren, haben wir zwischen den Epithelzellen einzelne Blutkörperchen beobachtet; manche derselben wurden auch im Lumen des Harnleiters dicht an das denselben auskleidende Epithel anliegend, gefunden. Diese Untersuchung hat also die Richtigkeit der oben angegebenen Vermutung erwiesen; denn es folgt aus diesen Untersuchungen, daß der Einführung einer Kanüle in den Ureter und der Fixierung derselben eine Zirkulationsstörung in der

Wand des Ureters folgt, infolge deren sogar Hämorrhagien in der Wand des Ureters auftreten können. Infolge obiger Zirkulationsstörungen kann aus den Gefäßen Blut und mit demselben können gleichzeitig auch die darin kreisenden Keime in das Lumen des Harnleiters gelangen. Dafür spricht der Umstand, daß in allen Fällen (Experimente I, V, VI, VII, IX, X, XI, XV, XVI), in welchen wir im Harne die in das Blut eingeführten Keime gefunden hatten, wir gleichzeitig im Harnsedimente auch Blutkörperchen nachweisen konnten; und in allen diesen Fällen, in welchen wir in dem, sei es aus den Ureteren, sei es aus der Harnblase gesammelten Harne keine Blutbeimischung nachweisen konnten, waren in demselben auch keine im Blute kreisenden Keime zu finden (Experimente II, IV, VIII, XVII).

Durch die obigen Ergebnisse unserer Versuche sind wir zur Annahme genötigt, daß die im Blute kreisenden Mikroben in den Harn nur in dem Falle übergegangen waren, wenn demselben gleichzeitig Blut beigemischt war. Das in dem aus den Harnleitern gesammelten Harne gefundene Blut stammte zweifelsohne aus den Gefäßen der Schleimhaut des Ureters, wie dies durch die mikroskopische Untersuchung nachzuweisen war. Daß dieses Blut nicht von einer Nierenblutung stammte, folgt aus einer Reihe von mikroskopischen Untersuchungen, welche wir in der ersten Hälfte dieser Experimente ausgeführt haben, und in welchen keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen wurden, welche eine solche Annahme rechtfertigen könnten. In diesen Fällen, wo in dem aus der Harnblase entnommenen Harne Blut beigemischt war, stammte dasselbe äußerst wahrscheinlich ebenfalls aus der Ureterwand, von wo dasselbe in die Blase gelangte. Für diese Vermutung spricht nämlich der Umstand, daß in diesen Fällen, in welchen dem Blasenharn eine recht geringe Blutmenge beigemischt war, in dem aus den Ureteren gesammelten Harne eine ziemlich große Anzahl von Blutkörperchen nachgewiesen wurde (Exp. I,V), und daß in diesen Experimenten, in welchen der Blasenharn kein Blut enthielt, auch in dem aus den Harnleitern gesammelten Harne kein Blut zu finden war (Exp. II, IV, VII).

Die Beimengung von Blut zum Harne war von der Einführung von Keimen in die Blutbahn ganz unabhängig; in den Fällen nämlich, in welchen eine Blutbeimischung zum Harne bestand, konnte man dieselbe nachweisen in Harnportionen, welche sofort nach Einführung der Kanüle in den Harnleiter gesammelt waren, also noch bevor die Mikroben in die Blutbahn eingeführt wurden.

Es ist auffallend, daß in einigen unserer Experimente bei bestehender Beimischung von Blut zum Harne die im Blute kreisenden Keime im letzteren nicht nachgewiesen werden konnten. Die Erklärung dieser Versuchsergebnisse kann eine zweifache sein. Erstens, konnte das Blut in den Harnleiter nur während der Einführung der Kanüle in den Harnleiter in das Lumen desselben gelangen, wonach die Blutung aus den verletzten Gefäßen durch entstandene Blutgerinnsel sistierte; nun war es möglich, daß das in den Harnleiter gelangte Blut, welches also noch keine Mikroben enthielt, nicht sofort gänzlich, aber im Laufe einer längeren Zeit mit dem Harne ausgeschieden wurde. Zweitens, die Blutung aus der Harnleiterschleimhaut konnte so gering sein, daß das in den Harnleiter ergossene Blut keine Mikroben enthielt, was besonders in den Fällen möglich war, in welchen die Menge der in der Blutbahn kreisenden Mikroben eine recht geringe war.

Dafür, daß die Ausscheidung von im Blute kreisenden Mikroben keine Funktion der normalen Niere ist, scheint auch der Umstand zu sprechen, daß in vielen Fällen, wo es zur Ausscheidung von Mikroben mit dem Harne kommt, dieselbe nicht gleichmäßig aus beiden Harnleitern, sondern nur durch einen derselben erfolgt. In diesen unseren Experimenten, in welchen die im Blute kreisenden Mikroben nur in dem aus einem Harnleiter gesammelten Harne nachgewiesen wurden, war den betreffenden Harnportionen auch Blut beigemischt, und in dem aus dem anderen Ureter gesammelten Harne, in welchem also keine Mikroben nachzuweisen waren, war auch kein Blut, resp. nur Spuren desselben zu finden (Exp. IX, XI, XV, XVI).

Der Umstand, daß in solchen Experimenten, in welchen die im Blute kreisenden Mikroben nicht immer mit dem Harn zur Ausscheidung gelangen, dieselben während einer gewissen Zeit im Harne nicht konstant, sondern in kürzeren und längeren Intervallen erscheinen, wie dies sowohl in einigen von einem von uns im Jahre 1897 publizierten Experimenten, (Versuche I, XVII, XXII, XXIV, XXV), wie auch in einem der jetzt publizierten Versuche (Versuch IX) der Fall war, ist ebenfalls schwerlich mit der Annahme einer physiologischen Ausscheidung von Mikroben durch die Niere vereinbar; derselbe ist aber leicht erklärlich, wenn man annimmt, daß die Mikroben in den Harn mit dem Blut gelangen, nämlich kann es in verschiedenen Harnportionen die Blutbeimischung eine verschieden große sein, und deshalb auch die Möglichkeit einer Beimischung von Mikroben zum Harne verschieden ausfallen.

Wie dies schon im Jahre 1897 von einem von uns hervorgehoben wurde, werden die im Blute kreisenden Mikroben nur in dem Falle mit dem Harne ausgeschieden, wenn die Anzahl derselben in dem Blute eine gewisse Grenze überschreitet. Nach Einführung der Keime ins Blut, werden dieselben, wie dies von Wyssokowitsch nachgewiesen wurde, im Laufe der Zeit in den Geweben verschiedener inneren Organe deponiert und dementsprechend verringert sich auch die Anzahl der frei im Blute kreisenden Mikroben. Dies geschah natürlich auch in unseren Experimenten. Z. B. in einem derselben haben wir nach Ablauf einer Stunde von der intravenösen Einführung vom 1 ccm einer 24 stündigen Bouillonkultur von B. Kiliense aus der A. carotis in zwei Bouillonröhrchen je einen Tropfen und in ein drittes solches Röhrchen zirka ½ ccm Blut eingeführt. Die Mikroben haben sich nur im letzteren Röhrchen entwickelt, die beiden ersten Röhrchen blieben steril. Es ist also verständlich, daß in solchen Harnproben, welche nur wenig Blut enthielten, keine im Blut kreisende Mikroben nachzuweisen waren, indem letztere in einer geringen Quantität desselben Blutes ja ebenfalls nicht nachweisen sind.

In Betracht aller oben angegebenen Umstände gelangen wir zum Schlusse, daß die experimentell festgestellte Tatsache, daß die im Blute kreisenden Keime in aus den Harnleitern gesammelten Harnportionen nachzuweisen sind, noch keinen strikten Beweis für das Bestehen einer Ausscheidung von Mikroben durch die normale Niere darstellt. Die genannten Umstände, besonders aber die von uns festgestellte Tatsache, daß die, keine Blutelemente enthaltenden Harnproben auch frei von Mikroben waren, und umgekehrt, daß die Mikroben nur in denjenigen Harnportionen nachzuweisen waren, denen auch Blut beigemischt war, berechtigen zur Annahme, daß beim Hunde die im Blute kreisenden Mikroben durch die normale Niere nicht ausgeschieden werden. —

Litteraturverzeichnis.

v. Klecki, K. Über die Ausscheidung von Bakterien durch die Niere und die Beeinflussung dieses Prozesses durch die Diurese. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakologie, Bd. 39, 1897.

Biedl und Kraus. Über die Ausscheidung der Mikroorganismen durch die Niere. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol., Bd. 37.

Cotton. Ein Beitrag zur Frage der Ausscheidung von Bakterien durch den Tierkörper. Sitz.-Ber. der kais. Akademie d. Wiss. in Wien. Bd. 105, 1896.

Biedl und Kraus. Über die Ausscheidung der Mikroorganismen durch drüsige Organe. Zeitschr. f. Hygiene u. Infekt. 1897.

Kossowski. Zur Frage über die Ausscheidung der Mikroorganismen und Fettemulsion durch die Niere (russisch) Diss. St. Petersburg, 1897.

Opitz. Beiträge zur Durchgängigkeit von Darm und Nieren für Bakterien. Zeitschr. f. Hygiene und Infekt. 1898.

Fütterer. Wie bald gelangen Bakterien, welche in die Portalvene eingedrungen sind, in den großen Kreislauf und wann beginnt ihre Ausscheidung durch die Leber und Niere. Berl. Klin. Woch. 1899, pag. 58.

Pawlowsky. Zur Frage der Infektion und Immunität einiger (hauptsächlich pyogener) Mikroben im Organismus empfänglicher und immuner Tiere. Zeitschr. f. Hygiene. 1900, p. 261.

Métin. Note sur l'élimination des bactéries par le rein et le foie, Annales de l'Institut Pasteur. 1900, p. 415.

Noetzel. Experimentelle Studie zur Ausscheidung von Bakterien aus dem Körper. Wiener Klin. Woch. 1903, p. 1036.

Lubarsch. Ausscheidung von Spaltpilzen aus dem Tierkörper. Ergebnisse der allgemeinen Pathol. und pathal. Anat. VI. Jahrg. 1899. Wiesbaden 1901.

Asch. Über die Ausscheidung der in die arterielle Blutbahn injizierten Bakterien durch die Nieren. Zentralbl. f. d. Krankheiten der Harn- und Sexualorgane. 1902. Ref. in Lubarsch-Ostertags Ergebnisse der allg. Pathol. nnd path. Anat. VIII. Jahrg. 1902. Wiesbaden 1904, pag. 139.

Ziegler. Allgemeine Pathologie. X. Auflage. Jena 1901.

Krehl. Pathologische Physiologie. IV. Auflage. 1906.

XIV.

Aus den pharmakologischen Instituten zu Wien und Freiburg i. B.

Curarestudien.

II. Die Wirkung des Methylgrüns.

Von

Hermann Führer.

Zurückgreifend auf Ideen, wie sie ähnlich Paul Ehrlich in seinen Untersuchungen über vitale Färbung durch Methylenblau [1]) und seinen Studien in der Cocainreihe [2]) ausgesprochen hat, suchte ich Pigmente aufzufinden, welche eine bestimmte pharmakologische Wirkung, für meine Zwecke typische Curarewirkung, besitzen, denn man sollte erwarten, daß, wenn es gelingt, einen Farbstoff mit Curarewirkung aufzufinden, „damit die Möglichkeit gegeben wäre, durch biologische und mikroskopische Untersuchung den Zusammenhang zwischen Verteilung und Wirkung genau zu verfolgen, eine Forderung, deren allgemeine Bedeutung ohne weiteres ersichtlich ist.“ [3])

1) P. Ehrlich: Über die Methylenblaureaktion der lebenden Nervensubstanz. Deutsche med. Wochenschrift 1886 Nr. 4 und derselbe: Über schmerzstillende Wirkung des Methylenblau. Ibid. 1890 Nr. 23.

2) P. Ehrlich: Studien in der Cocainreihe. Deutsche med. Wochenschrift 1890 Nr. 32 und namentlich P. Ehrlich und A. Einhorn: Über die physiologische Wirkung der Verbindungen der Cocainreihe. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 27 (1894) S. 1870. Aus dieser Publikation entnehme ich folgende Sätze (S. 1872): „Aus Versuchen Ehrlichs hatte sich ergeben, daß man mit gewissen basischen Farbstoffen, insbesondere Methylenblau, die Nervensubstanz im lebenden Zustande zu färben vermag. Es lag nun nahe, aus dem Cocain basische Farbstoffe darzustellen, welche in ein und derselben Substanz die Eigenschaften eines Farbstoffes mit denen eines Anaestheticums vereinigen. Von solchen Verbindungen durfte man erwarten, daß sie dazu dienen könnten, die anaesthetische Wirkung genauer zu verfolgen und zu lokalisieren.“

3) P. Ehrlich und C. A. Herter: Über einige Verwendungen der Naphtochinonsulfosäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. 41 (1904) S. 386.

Es mußte umso wichtiger erscheinen, ein Produkt mit Curarewirkung, welches zugleich tierische Gewebe zu färben imstande ist, synthetisch darzustellen oder unter den bekannten organischen Farbstoffen zu ermitteln, als in letzter Zeit wieder Zweifel laut wurden an der seit Claude Bernard und Kölliker fast von allen Autoren angenommenen spezifischen Wirkung des Curare bezw. Curarins auf die motorischen Nervenenden. J. N. Langley ist auf Grund seiner Untersuchungen über den Antagonismus von Nikotin und Curare[1]) zu der Überzeugung gelangt, daß der Angriffsort des Curare im Muskel selbst und nicht in der im Muskel endigenden nervösen Substanz zu suchen ist. Eine Entscheidung in dieser Frage ist vielleicht auf histologischem Wege möglich vermittelst eines Farbstoffes mit Curarewirkung.

Meines Wissens ist bis jetzt von keinem der in der histologischen Technik gebrauchten Farbstoffe bekannt geworden, daß er Curarewirkung besitzt. Diese Tatsache ist auffallend, da die Konstitutionsformeln der meisten basischen Farbstoffe mit Formeln von Ammoniumbasen geschrieben werden, Produkte, welche charakteristische Curarewirkung allgemein zeigen, wie ja nach Boehm auch das Curarin selbst wahrscheinlich die Konstitution einer Ammoniumverbindung besitzt. Sowohl Methylenblau, wie Auramin, wie Malachitgrün und Methylviolett enthalten nach der gebräuchlichen Schreibweise[2]) in ihrem Molekül den fünfwertigen quartären Stickstoff der Ammoniumbasen, aber bei keinem dieser Produkte konnte ich eine ausgesprochene Curarewirkung feststellen. Hingegen fand ich solche bei dem durch weitere Methylierung des Methylvioletts entstehenden Methylgrün, welches als wertvoller Kernfarbstoff namentlich in der Ehrlich schen Triacidmischung histologische Verwendung findet.[3])

Ich gebe im folgenden meine am Methylgrün gemachten Be-

1) J. N. Langley: Über Nervenendigungen und spezielle rezeptive Substanzen in Zellen. Zentralbl. f. Physiol. 20 (1906) S. 290. Genaueres hierüber s. in m. Abhandlung: Curarestudien. I. Die periphere Wirkung des Guanidins. Dieses Archiv 58 (1907) S. 2, 34 und 44.

2) R. Nietzki: Chemie der organischen Farbstoffe, Berlin 1906.

3) In einer früheren kleinen Mitteilung (Ein physiologischer Beitrag zur Frage der Konstitution der Farbammoniumbasen. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 39, 1906, S. 2437) habe ich eine Vermutung darüber ausgesprochen, wie das Fehlen der Curarewirkung bei den genannten Farbstoffen zu erklären ist. Ich gehe auf diesen Gegenstand hier nicht ein und werde auf die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung in der Gruppe der Triphenylmethanfarbstoffe in einer späteren Abhandlung, bei Besprechung der Wirkung eines Produktes, das aus dem Methylgrün durch noch weitergehende Methylierung erhalten werden kann und gleichfalls typische Curarewirkung besitzt, zurückkommen.

obachtungen wieder. Histologisch habe ich selbst nur wenige Färbeversuche angestellt und beschränke mich in der Hauptsache darauf, das bisher über den Farbstoff von anatomischer Seite Bekanntgewordene zusammenzustellen.

I. Pharmakologische Eigenschaften des Methylgrüns.

In der pharmakologischen Wirkung von Methylgrün und Methylviolett zeigen sich interessanterweise dieselben Unterschiede, wie zwischen Curarin und Curin. Es soll hier darum zunächst auf die Wirkung des Methylvioletts eingegangen werden.

Im Handel existieren eine ganze Anzahl Methylviolette verschiedener Zusammensetzung. Unter dem Namen „Pyoktanin" findet ein von E. Merck, Darmstadt dargestelltes Produkt mit vier Methylgruppen (Tetramethylpararosanilinchlorhydrat), das früher klinisch eingehend geprüft wurde, noch heute medizinische Verwendung. Das Methylviolett 2B der Höchster Farbwerke enthält hauptsächlich die Verbindung mit fünf Methylgruppen; das Kristallviolett O derselben Herkunft ist das höchstmethylierte Violett, das im Molekül sechs Methylgruppen besitzt (Hexamethylpararosanilinchlorhydrat). Durch Addition von Chlormethyl an ein Stickstoffatom des Kristallvioletts entsteht das Methylgrün (Chlormethylat des Hexamethylpararosanilinchlorhydrats). Die Methylviolette sind chlorzinkfrei, während das Methylgrün des Handels ein Chlorzinkdoppelsalz darstellt.

Das Methylgrün ist in guter Qualität als „Methylgrün crist. OO, gelblich" von Dr. G. Grübler & Co., Leipzig, erhältlich. Das Präparat muß in Chloroform und Amylalkohol auch beim Erwärmen unlöslich sein, d. h. an diese Lösungsmittel nur das als Verunreinigung vorhandene Methylviolett abgeben [1]). Ein in diesen Flüssigkeiten mit grüner Farbe lösliches Methylgrün ist mit grünen Farbstoffen verunreinigt, die keine Curarewirkung besitzen.

In physikalischer Hinsicht unterscheidet sich das Methylgrün vom Methylviolett durch seine viel größere Löslichkeit in Wasser. Lösungen 1 : 50 in Wasser können schon in der Kälte hergestellt werden, was beim Kristallviolett nicht möglich ist. Zu Tierversuchen benutzte ich wegen seiner nahen chemischen Beziehungen zum Methylgrün vor allem das Kristallviolett, bemerke aber, daß auch die andern Methylviolettsorten, soweit meine Erfahrungen reichen, sich in ihrer Wirkung nicht prinzipiell vom Kristallviolett unterscheiden.

1) Vergl. A. B. Lee und P. Mayer, Grundzüge der mikroskop. Technik. Berlin 1901 S. 188.

Ähnlich, wie das von Boehm aus verschiedenen Curaresorten isolierte Curin, welches von Tillie[1]) pharmakologisch untersucht wurde, beeinflußt auch das Methylviolett, sowohl bei Fröschen, wie bei Säugetieren die Herztätigkeit, während es auch in verhältnismäßig großen Dosen keine merkliche Wirkung auf die motorischen Nervenenden besitzt.

Das Kristallviolett Fröschen subkutan beigebracht, wandert sehr langsam unter der Haut von der Applikationsstelle aus weiter, und es kann das Vordringen desselben an der Gewebsfärbung namentlich an Esculenten sehr schön durch die Haut hindurch beobachtet werden. Injiziert man Esculenten in den Oberschenkellymphsack, so tritt, von da ausgehend, zuerst dunklere Färbung am Unterschenkel, dann an der Hüftbeuge und Flanke derselben Seite auf. Die Färbung bleibt lange Zeit auf diese Körperhälfte beschränkt[2]) und wird, abgesehen von der Innenseite des Oberschenkels, bis zum Tode des Tieres niemals intensiv an der zweiten Körperhälfte. Der Färbung entsprechen die pathologischen Erscheinungen; an den Stellen, an welchen das Methylviolett in genügender Konzentration hingelangt, bringt es die Muskulatur zum Absterben. Bevor diese Wirkung für den Oberkörper und die zweite Körperhälfte sich geltend machen kann, ist die Substanz in ausreichender Konzentration in das Herz gelangt, um an diesem zunehmende Erschlaffung und schließlich Stillstand mit Ausbildung einer systolischen Kontraktur zustande zu bringen. Während dieser Erscheinungen färbt sich die Ventrikelmuskulatur allmählich dunkelviolett. Die Thoraxmuskulatur zeigt zu dieser Zeit noch kaum einen blaßvioletten Schein.

Injiziert man Esculenten von 50—70 g 4 mg (2 ccm einer Lösung 0,2 : 100 in Wasser) Kristallviolett in den Oberschenkel, so kann es bis zur Ausbildung des Herzstillstandes sechs Stunden und länger dauern. Einige Zeit vor dem eingetretenen Herzstillstand erträgt der Frosch Rückenlage. Doch zeigt er auch nach dem Zustandekommen des letzteren noch gute Reflexe und springt auf Kneifen, das injizierte Bein dabei nachschleppend. Zur Zeit des Herzstillstandes ist im allgemeinen die Muskulatur am injizierten Bein, mit Ausnahme der Fußmuskulatur direkt nicht mehr reizbar. Die Fußmuskulatur reagiert noch auf Ischiadicusreizung. Am nichtvergifteten Bein ist die Muskulatur direkt und indirekt gut reizbar.

1) J. Tillie: Über die Wirkungen d. Curare und seiner Alkaloide. Dieses Archiv 27 (1890) S. 32.

2) Dieser Beobachtung über das allmähliche Fortschreiten des Farbstoffes bei Esculenten entsprechen meine Erfahrungen beim Guanidin, bei dem man fibrilläre Zuckungen zuerst auf der injizierten Körperseite beobachten kann.

Injiziert man Kaninchen eine Lösung von Kristallviolett (0,5 T. in 100 T. 0,9prozentiger Kochsalzlösung heiß frisch bereitet) intravenös, so sinkt der Blutdruck langsam bis zum Tode ab und es bildet sich auch hier systolische Kontraktur des Herzens aus.

Das Methylviolett (Kristallviolett) verursacht also ähnliche Störungen der Herztätigkeit, wie die Substanzen der Digitalis- bezw. Saponingruppe, eine Tatsache, welche trotz der zahlreichen Untersuchungen über Methylviolett bisher nicht bekannt zu sein scheint.[1])

Diese ausgesprochene Herzwirkung des Methylvioletts fehlt dem Methylgrün, genau wie dieselbe beim Methylierungsprodukt des Curins verschwunden ist und dem Curarin fehlt.

Das Methylgrün steht dem Curarin in seinen pharmakologischen Eigenschaften qualitativ sehr nahe; quantitativ hingegen steht es, wie alle bisher geprüften Ammoniumbasen, weit hinter demselben zurück.

Zu orientierenden Versuchen über die Wirkung des Methylgrüns an Fröschen kann das Handelsprodukt, sofern es nicht zu stark durch Methylviolett verunreinigt ist, direkt verwandt werden. Eine wässerige Lösung 1:500 lähmt in Dosen von 1—2 ccm subkutan mittelgroße Frösche im Verlauf von 10—30 Minuten vollständig peripher.

Zu genaueren Untersuchungen entfernt man das Zink und teilweise[2]) zugleich noch als Verunreinigung vorhandenes Methylviolett auf folgende Weise.

Man versetzt die Lösung von 1 g Methylgrün in 100 ccm Wasser mit 1 g wasserfreiem Natriumkarbonat und läßt unter öfterem Umschütteln 1—2 Tage stehen, d. h. solange, bis die grüne und die später auftretende violette Färbung vollständig verschwunden sind. Zur Ausfällung des Zinks genügt schon die Hälfte der angegebenen Menge von Natriumkarbonat; doch geht die Entfärbung der Flüssigkeit dann langsamer von statten. Man filtriert von dem Niederschlag, welcher das Zink in Form basischen Karbonats und die Methylviolettbase enthält ab und hat nunmehr eine braune Lösung der Methylgrünbase[3]), welch letztere, im Gegensatz zur Methylviolett-

1) Nur eine hierher gehörige Beobachtung ist mir bekannt, und zwar von E. Lustwerk, welcher berichtet, daß Pyoktanin bei kardialem Ascites selbst dann wirksam war, wenn Digitalis und Strophantus versagten. Semaine médicale 1902 S. 96.

2) Um ein vollständig violettfreies Präparat zu erhalten, muß man die grüne Lösung erst wiederholt mit Chloroform ausschütteln und dieses auf dem Wasserbad aus der Lösung verjagen. Dann erst fällt man mit Alkali das Zink aus.

3) Das basische Produkt enthält nach Angaben von E. u. O. Fischer (Ber. d. D. Chem. Ges. 16 (1883) S. 2350) noch Chlor, das erst durch Silberoxyd entfernt wird.

base in Wasser löslich ist. Zu pharmakologischen Versuchen kann man teilweise oder vollständig mit Salzsäure neutralisieren. Erreicht man hierbei genau den Neutralisationspunkt, so erhält man wieder das dunkelgrüne Chlorhydrat. Bei Zusatz von zuviel Salzsäure wird die Lösung von neuem entfärbt. Will man grüne Lösungen, eventuell zu histologischen Versuchen, verwenden, so neutralisiert man bequemer mit Essigsäure. Bei einem Überschuß derselben tritt keine Entfärbung ein. Die neutralen oder besser schwach sauren Lösungen halten sich lange Zeit unverändert. Doch auch die durch Natriumkarbonatüberschuß alkalische Lösung 1 : 100 hält sich gut. Bei längerem Stehen derselben scheidet sich ein brauner Niederschlag aus, von dem abfiltriert wird. Die Wirksamkeit einer derartigen Lösung hatte nach einem halben Jahre kaum abgenommen.

Die von Zink befreite Lösung entspricht einer solchen von 1 g des Handelsproduktes und ich bezeichne sie der Einfachheit halber als 1 prozentige Lösung. Zu intravenöser Injektion an Säugetieren verdünnte ich die hyperisotonische schwach alkalische Lösung mit gleichen Teilen Wasser (Lös. 1 : 200), zu Versuchen an Fröschen gewöhnlich mit dem vierfachen Volumen Wasser bezw. Ringerlösung (Lösung 1 : 500).

Beim Versetzen des Methylgrünfarbsalzes mit Alkali findet zugleich mit der Entfärbung eine intramolekulare Umlagerung statt. Es wäre denkbar gewesen, daß bei diesem Vorgang auch die Wirksamkeit des Farbstoffes sich verändert, was aber nicht der Fall ist. Die zur Lähmung von Fröschen nötigen Mengen sind dieselben für die alkalische, wie für die neutralisierte Lösung und wie für das Chlorzinkdoppelsalz. Die alkalische Lösung scheint etwas rascher zu wirken, als das Salz.

Das Methylgrün wird im Harn von Fröschen und Kaninchen unverändert wieder ausgeschieden. Frösche scheiden, auch nach der Vergiftung mit der ungefärbten Base, grünen Harn aus, der durch Abpressen gewonnen werden muß. Kaninchen scheiden, bei stomachaler Applikation, ungefärbten Harn aus, der durch Neutralisation mit Säure grün wird.

Das Methylgrün ist etwa 10mal weniger wirksam, als gutes Kalebassencurare, also 100—150mal weniger wirksam als das Curarin von Boehm. Die tödliche Dose von letzterem bestimmte Boehm zu 0,34 mg pro kg Kaninchen, vom Curare zu 1,5—3,0 mg [1]). Für das Methylgrün bestimmte ich als Dosis letalis (innerhalb 30 Minuten)

1) R. Boehm: Das südamerikanische Pfeilgift Curare. II. Teil. Leipzig, 1897, S. 6 u. 10.

bei subkutaner Injektion 3 ctg pro kg Tier. Diese Dose gilt sowohl für das zinkhaltige als für das gereinigte Produkt.

Per os brachte ich Kaninchen mehr als die fünfzehnfache tödliche Dose der zinkfreien Lösung (1 : 100) bei ohne sichtbare Schädigung.

Ein Kubikzentimeter einer Lösung 1 : 500 lähmt Wasserfrösche von 50 g Gewicht in etwa 30 Minuten vollständig. Diese Dose entspricht 2 mg Methylgrün, für 1 g Froschgewicht also 0,00004 g, eine Menge, welche als Normaldosis bezeichnet werden kann, im Sinne von Tillie. Von dieser Menge erholen sich Frösche im Winter in ein bis zwei Tagen. Doch auch von größeren Mengen können sich bei kühler Aufbewahrung Frösche, die öfters abgespült und durch Auspressen vom Harn befreit werden, wieder vollständig erholen.

Das Bild der Vergiftung an Fröschen gleicht nahezu vollständig dem bei der Curarinvergiftung. Im Gegensatz zu den aliphatischen Ammoniumverbindungen besitzt das Methylgrün keine Muskarin-Herzwirkung. Bei großen Dosen erlahmt, wie beim Curarin, allmählich die Herztätigkeit, da durch Gefäßlähmung die ganze Blutmenge im Venensystem verbleibt und das Herz schließlich nahezu leer pulsiert.

Die Gefäßwirkung erscheint schon an Fröschen bei den zur Curarewirkung nötigen Dosen von Methylgrün stärker ausgesprochen, als beim Curarin. Sie tritt noch mehr in die Erscheinung bei Versuchen an Warmblütern mit intravenöser Injektion von Methylgrünlösungen.

Nach intravenöser Injektion von neutralen oder schwach alkalischen Lösungen von Methylgrün 1 : 200 in Dosen von 1—10 ccm bei Kaninchen, Katzen und Hunden sinkt der Blutdruck rasch auf die halbe Höhe und mehr herab. Onkometer-Versuche an Darmschlingen zeigten, daß diese Blutdrucksenkung von einer Erweiterung der Gefäße herrührt. Der Blutdruck kann zwar durch Adrenalininjektion wieder in die Höhe getrieben werden und das Adrenalin kann tonisierend wirken, so daß der Blutdruck nach einmaliger Adrenalininjektion dauernd gebessert erscheint, aber spontan geht die Blutdrucksenkung, wie dies beim Curarin beobachtet wird, nicht vorüber. Ich habe gleichzeitig mit dem niederen Blutdruck wiederholt beobachtet, daß die Unterbrechung der künstlichen Atmung, periphere Splanchnicusreizung (intrathorakale Präparation des Splanchnicus), und zentrale Ischiadicusreizung schon unwirksam waren zu einer Zeit, wo die periphere Ischiadicusreizung noch nicht vollständig erfolglos war. Es ist bemerkenswert, daß dieselben Erscheinungen auch nach großen Curarindosen auftreten, nachdem die Versuchstiere aber längst motorisch gelähmt sind. Das Methylgrün

erscheint somit nicht geeignet in Versuchen am Warmblüter das Curarin oder gute Curaresorten zu ersetzen.

Auf Wiedergabe der Blutdruckkurven, welche kein Interesse beanspruchen können, verzichte ich.

II. Histologische Eigenschaften des Methylgrüns.

Das Methylgrün, in Form des Jodgrüns schon i. J. 1866 fabrikmäßig hergestellt, gehört zu den ersten Farbstoffen, welche zu Gewebsfärbungen Verwendung fanden und wird heute noch als einer der besten Kernfarbstoffe viel gebraucht.

Es wurde i. J. 1874 von E. Calberla[1]) in die histologische Technik eingeführt. Die schon von Calberla beobachtete Eigenschaft des im Handel befindlichen Methylgrüns, gewisse Gewebe grün, andere rosa oder violett zu färben, wurde früher als Metachromasie angesehen. P. Mayer[2]) wies 1897 nach, daß diese vermeintliche Metachromasie durch Verunreinigung des Methylgrüns durch Methylviolett, aus welchem dasselbe durch Methylierung dargestellt wird, bedingt ist. Durch Chloroform läßt sich, wie Mayer nachgewiesen hat, — Fischer[3]) verwendet Amylalkohol — das Methylviolett ausschütteln und man bekommt mit einem derartig gereinigten Methylgrün keine Rosafärbung der Gewebe mehr.

Verschiedene in der Literatur sich findende Angaben über die tinktoriellen Eigenschaften des Methylgrüns — dieselbe Bemerkung gilt übrigens auch für das heute wenig gebrauchte Jodgrün — sind auf den Gehalt an Methylviolett zurückzuführen. So die Verwendung des Methylgrüns zur Darstellung von Amyloid nach Herschel (1879) und Curschmann (1880)[4]) wobei sich dieses rosa, das normale Gewebe blau färbt. Ferner die Angabe von A. Mosso[5]), welcher die Eigenschaften des unreinen Methylgrüns benützt, um die chemische Reaktion und den Tod der Zellen festzustellen. Leukocyten (Eiterkörperchen) färben sich, solange sie frisch sind, überhaupt nicht in einer Methylgrünlösung, Zellen, die im Absterben begriffen sind, färben sich violett, tote Zellen grün, ohne erst violette Färbung anzunehmen. Mosso sieht als Ursache der Nichtfärbung

1) E. Calberla: Ein Beitrag zur mikroskopischen Technik. Morphol. Jahrbuch 3 (1877) S. 625.

2) P. Mayer: Über Schleimfärbung. Mitteil. a. d. Zool. Stat. z. Neapel 12 (1897) S. 312.

3) A. Fischer: Fixierung, Färbung u. Bau d. Protoplasmas. Jena, 1899, S. 89.

4) Curschmann: Über d. Verh. d. Methylgrüns zu amyloid-degenerierten Geweben. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. 79 (1880) S. 556.

5) A. Mosso: Applications du vert d. Méthyle p. conn. l. réaction chim. et l. mort d. cellules. Arch. ital. de Biologie 10 (1888) S. 29.

der frischen Zellen deren stark alkalische Reaktion an, Zellen die sich violett färben sind weniger stark alkalisch. Die toten Zellen, welche sich sofort grün färben, besitzen danach neutrale oder saure Reaktion.

An die Arbeit von Mosso erinnert eine Angabe von Rhumbler [1]). Verbringt man lebendes und totes Protozoenmaterial für kurze Zeit in Alkohol und nachher in eine Mischung von Eosin und Methylgrün, so färben sich nach Rhumbler die Tiere, welche lebend in den Alkohol kamen, rot, die tot hereinkamen und anorganisches Material grün. Auch hier ist wohl eine Reaktionsdifferenz maßgebend für das Zustandekommen der verschiedenen Färbung.

In Einklang mit diesen Beobachtungen stehen solche von F. Miescher [2]). Die Färbung der Köpfe von Lachsspermatozoen durch Methylgrün erwähnt derselbe schon 1892. Vervollständigt wird die frühere Angabe durch die von Schmiedeberg 1896 herausgegebenen hinterlassenen Aufzeichnungen des Autors. Durch Methylgrün wird hauptsächlich das Innere der Spermatozoenköpfe gefärbt, während sich die äußere Hülle nicht färbt. Hülle und Innenraum bestehen aus denselben Substanzen; doch muß der Innenraum andere Beschaffenheit haben, als die Hülle. „Diese Verschiedenheit beruht anscheinend darauf, daß die Nucleinsäure und Protamin in den Köpfen nicht gleichmäßig als neutrales Salz verteilt sind, sondern derartig, daß an der Oberfläche sich basisches, im Innern dagegen saures nucleinsaures Protamin findet. Dafür spricht die .... Tatsache, daß nach dem Behandeln der Köpfe mit Salzsäure die Kernfarbstoffe auch von der Hülle aufgenommen werden. Daß die Hülle eine alkalische Reaktion hat, beweist ihre Blaufärbung durch entfärbte Cyaninlösung, während der Innenraum ungefärbt bleibt.“ [3])

Mit Essigsäure gemischt findet das Methylgrün in der botanischen Technik namentlich zur Färbung frischer, nicht gehärteter Gewebe vielfache Anwendung und wurde hier zum Studium der Karyokinese von Strasburger [4]) eingeführt.

Als Kernfarbstoff spielt endlich das Methylgrün eine Rolle in

1) L. Rhumbler: Eine Doppelfärbung z. Unterscheidung v. lebenden und von abgestorbenen od. anorg. Substanzen u. ihrer Konservierung. Zool. Anzeig. 16 (1893) S. 47.

2) F. Miescher: Histochemische und physiologische Arbeiten. Leipzig 1897, Bd. II S. 327.

3) F. Miescher: Physiolog. Chemische Untersuchungen über die Lachsmilch. Dieses Arch. 37 (1896) S. 149.

4) E. Strasburger: Über den Teilungsvorgang der Zellkerne etc. Archiv f. mikr. Anat. 21 (1882) S. 476.

der vielbenützten Ehrlichschen Triacidmischung, der Biondi- und der Pappenheimschen Mischung, welche hauptsächlich zur Untersuchung von Blutproben im Gebrauch sind.

Methylgrün färbt zwar alle möglichen Gewebe, so namentlich solche mit sauren Eigenschaften, wie Schleim und Seide; aber vor allem zeigt es, mehr wie die andern basischen Farbstoffe, welche als Kernfärbemittel Verwendung finden, eine nach Pappenheim[1]) spezifisch zu nennende Affinität zur Kernsubstanz und hier wieder namentlich zum Chromatin, welches auf Grund seines Gehaltes an Nucleinsäure als die am meisten saure Körpersubstanz angesehen wird.

Diese Eigenschaft des Methylgrüns erscheint verständlich durch die Tatsache, daß es als auch in alkalischer Lösung beständige quartäre Ammoniumverbindung der am meisten basische Farbstoff unter den gebräuchlichen Kernfarbstoffen ist, eine Tatsache, auf welche meines Wissens in der histologischen Literatur noch nicht hingewiesen wurde und die ich speziell betonen möchte, weil sie mit den Angaben von M. Heidenhain[2]) über den Grad der Basizität dieses Farbstoffes in Widerspruch steht. Der erwähnte Umstand dürfte die dem Methylgrün als Kernfarbstoff zukommende Ausnahmestellung erklären, welche auch in ad hoc hergestellten Mischungen von Methylgrün und Methylviolett zur Geltung kommt.

Der Unterschied in der Wasserlöslichkeit von Methylgrün und Methylviolett wurde bereits hervorgehoben. Noch auffallender ist der Unterschied im Verhalten beider Produkte in wässeriger Lösung bei Kochsalzzusatz. Das Methylviolett kann vom Methylgrün durch Aussalzen fast quantitativ getrennt werden. Schon in einer Menge 1 : 2000 in 0,9prozentiger Kochsalzlösung heiß gelöst fällt das Kristallviolett nach dem Abkühlen kristallinisch größtenteils wieder aus, während wässrige Lösungen 1 : 200 nicht auskristallisieren.

Weit wichtiger für die pharmakologische Wirkung der Substanzen als die Löslichkeit der Farbsalze in Wasser ist jedoch die der freien Basen.. Hier besteht zwischen Methylviolett und Methylgrün der ausschlaggebende Unterschied, daß das Methylviolett aus alkalischer Lösung ausfällt, während das Methylgrün bezw. sein Umlagerungsprodukt in alkalischer Lösung wasserlöslich ist. Das Methylviolett hat nur in Salzform Konstitution und Eigenschaften einer quartären Base; in freier Form verhält es sich wie eine tertiäre Base und kann durch Äther und Fette aus alkalischer Lösung ausgeschüttelt wer-

1) A. Pappenheim, Grundriß der Farbchemie. Berlin 1901 S. 159.

2) M. Heidenhain: Über chem. Umsetzungen zwischen Eiweißkörpern und Anilinfarben. Pflügers Archiv 90 (1902) S. 202.

den, während das Methylgrün sich auch in freier Form als richtige quartäre Base verhält und als solche lipoidunlöslich ist.

Mit der Tatsache, daß das Methylgrün, im Gegensatz zum Methylviolett, die Eigenschaften einer quartären Ammoniumbase auch in freier Form besitzt, dürfte seine Curarewirkung zusammenhängen.

Ich habe in meiner Untersuchung über das Guanidin, eine Überlegung von Hans Meyer weiter verfolgend, darauf hingewiesen, daß stark basischer Charakter einer Substanz, hohe Leitfähigkeit derselben in wässeriger Lösung, als Vorbedingung zum Zustandekommen typischer Curarewirkung bei den basischen Produkten erscheint. Ich habe betont, daß es zum Auftreten dieser Wirkung nur auf eine hohe Leitfähigkeit der freien Basen und nicht der Salze ankomme und auf das Beispiel Methylamin und Tetramethylammonium hingewiesen [1]). Diesen Produkten reihen sich in ihren Eigenschaften Methylviolett und Methylgrün an. Die Lösung des Methylviolettchlorhydrats leitet nach den Messungen von Hantzsch [2]) den elektrischen Strom sehr gut. Das Methylgrün, welches noch nicht gemessen worden ist, dürfte in Salzform ähnliche Werte ergeben. Als Base leitet das Methylviolett hingegen nicht, da es ausfällt, während Lösungen der stark alkalischen Methylgrünbase sicherlich hohe Leitfähigkeit besitzen.

Es muß hier auf die Frage eingegangen werden, warum die in Salzform in den Tierkörper eingeführten Basen so zur Wirkung kommen, als ob sie in Form freier Basen vorhanden wären und zu solcher Erörterung bieten die Farbstoffe Gelegenheit.

Wären die Körpersäfte alkalisch, so könnte man leicht verstehen, daß eine in Salzform in den Körper eingeführte Base in freier Form zur Wirkung gelangt. Doch nach übereinstimmenden neueren Untersuchungen von Höber u. a. [3]) findet sich im Blute kein Überschuß von Hydroxylionen. Ein solcher ist aber zum Zustandekommen einer Basenwirkung tatsächlich belanglos, da auch aus neutraler Lösung die genannten Alkalisalze als Basen wirken können. Ich möchte zum Verständnis dafür die in der Technik der Färberei seit langer Zeit bekannte Beobachtung anführen, daß beim

1) H. Führer, l. c. S. 46 Anmerkung.

2) A. Hantzsch u. G. Osswald: Über die Umwandlung von Farbbasen in Pseudoammoniumhydrate etc. Ber. d. D. Chem. Ges. 33 (1900) S. 278 und ibid. S. 752.

3) R. Höber: Über die Hydroxylionen des Blutes. Pflügers Archiv 99 (1903) S. 572.

Färben organischer Fasern wie Wolle und Seide mit Farbsalzen, die Farbbase von der Faser aufgenommen wird, die Säure zurückbleibt. Genau wie die basischen Farbstoffe verhalten sich aber auch die Alkaloide gegenüber der organischen Faser, wie aus einer Untersuchung von R. Willstätter[1]) am Atropin, Homatropin und Tropacocain hervorgeht. Ist die Faser unrein und gibt Alkali ab, so wird die freie Säure damit neutralisiert. Bei weitgehend gereinigter Faser hingegen bleibt in dem entfärbten Farbbade die freie Säure des Farbsalzes zurück. Die Farbbase findet sich an der Oberfläche der Faser nach Freundlich[2]) in freier, wohl polymerer Form. In dieser Form hat sie beim Kristallviolett die charakteristische Eigenschaft, daß sie in Wasser unlöslich ist, sich aber in Alkohol mit violetter Farbe löst. Das für die Textilfasern Gesagte gilt auch für die Tierkohle, außerdem aber wohl für alle Kolloide, welche bei der Kataphorese in Wasser sich als elektro-negative Stoffe erweisen und hierher gehören nach W. Pauli[3]) u. a. auch die nativen Eiweißstoffe.

Wie ich mich überzeugte, und wie dies den Histologen schon lange bekannt ist, verhält sich das tierische Muskelgewebe färberisch ebenso wie die genannten Fasern. Auch hier kommt durch die basischen Farbstoffe eine echte also in Wasser unlösliche Färbung zustande.

Schneidet man die violett gefärbten Muskeln eines Frosches, welcher mit (2 ccm) einer Lösung von Kristallviolett (0,2 : 100 Wasser) vergiftet wurde nach eingetretenem Herzstillstand heraus und schüttelt sie mit destilliertem Wasser, so geben dieselben den Farbstoff an jenes nur spurenweise ab. Schüttelt man sie dagegen mit Alkohol, so zieht dieser leicht den ganzen Farbstoff aus, ebenso wie angesäuertes Wasser oder angesäuerter Alkohol. Das Methylviolett dürfte also an der Oberfläche der Muskelfaser in gleicher Weise als Base vorhanden sein, wie an der Oberfläche der Textilfaser. Dasselbe gilt für das Methylgrün. Nur scheint dieses weniger echt zu färben. Jedenfalls haftet das Methylviolett, wie sich schon an Glaswandungen beobachten läßt, viel intensiver am Substrat, wie das Methylgrün. Sehr gut läßt sich diese verschiedene Haftintensität beider Farbstoffsalze nach der Methode von Goppelsröder an Filtrierpapierstreifen demonstrieren, die in gleichkonzentrierte Lösungen der Substanzen

1) R. Willstätter: Über einen Versuch zur Theorie des Färbens. Ber. d. D. Chem. Ges. 37 (1904) S. 3758.

2) H. Freundlich und G. Losev: Über die Adsorption der Farbstoffe durch Kohle und Fasern. Ztschr. f. physikal. Chem. 59 (1907) S. 284.

3) W. Pauli: Untersuchungen über physikalische Zustandsänderungen der Kolloide. V. Mitteilung. Die elektrische Ladung von Eiweiß. Hofmeisters Beitr. 7 (1906) S. 531.

gehängt werden. Das Methylgrün steigt in derselben Zeit beträchtlich höher im Papier als das Methylviolett, wird also vom Papier weniger stark adsorbiert, als letzteres.[1]) Nach Bestimmungen, welche Herr Dr. Neumann auf Veranlassung von Herrn Dr. Freundlich auszuführen die Güte hatte, zeigen sich ebenfalls große den genannten Beobachtungen gleichsinnige Differenzen in der Adsorption von Methylgrün und Methylviolett durch Blutkohle.

Die verschiedene Intensität des Haftens beider Farbstoffe äußert sich auch in ihrer verschiedenen Verteilung im Tierkörper. Injiziert man einer Esculanta (1 ccm 0,2 : 100) Kristallviolett, einer anderen (1 ccm 0,5 : 100) reines neutrales Methylgrün in den Oberschenkellymphsack und tötet beide Tiere, solange das Herz noch schlägt (etwa nach 4 Stunden), so findet man von inneren Organen bei beiden Fröschen die Nieren am stärksten gefärbt, dann folgt beim Methylviolett das Herz, dann die Leber. Magen und Darm sind sehr wenig gefärbt, noch weniger die Muskulatur, natürlich abgesehen von den der Injektionsstelle nahegelegenen Muskelpartien. Beim Methylgrün ist hingegen das Herz nicht oder kaum mehr gefärbt als die Thoraxmuskulatur. Im Gegensatz zum Methylviolett ist hier der obere Darmabschnitt gefärbt. Das Blut beider Tiere enthält nur wenig Farbstoff. Zur vergleichenden Beobachtung der Verteilung wurden dem Herzen gleichschwere Organstückchen in Reagensgläser verbracht und in diese gleiche Mengen durch Essigsäure schwach angesäuerter absol. Alkohol gegeben. Aus der Intensität der Färbung der Lösungen läßt sich der Farbstoffgehalt der Organe sehr gut beurteilen. Der wichtigste Unterschied war jedenfalls am Herzen beider Tiere zu konstatieren, das beim Methylviolett reichlich, beim Methylgrün so gut wie keinen Farbstoff gespeichert hatte.

Wo das Methylgrün als Kernfarbstoff fixiert wird, dürfte es sich wohl primär um ein Anlagern an die Oberfläche, eine Adsorption des Farbstoffes an den Zellkern, sekundär dann aber um die Entstehung einer wirklichen chemischen Verbindung von nucleinsaurem Methylgrün handeln. Für Salzbildung in diesem Falle sprechen Versuche von Lilienfeld[2]) und solche, die ich selbst angestellt habe mit freier Nucleinsäure und nucleinsaurem Natron. Nucleinsäure verschiedener Herkunft färbt sich mit Methylgrün, nicht dagegen

1) Methylgrün und Methylviolett in Salzform unterscheiden sich auch dadurch, daß aus einer Mischung beider Lösungen das Methylgrün rascher durch tierische Blase diffundiert, als das Methylviolett.

2) L. Lilienfeld: Über die Wahlverwandtschaft der Zellelemente zu gewissen Farbstoffen. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1893 S. 391.

reine Eiweißpräparate. Auch in der umfangreichen Untersuchung von A. Fischer[1]) finden sich entsprechende Beobachtungen. Doch fand dieser Autor, daß sich die färberischen Eigenschaften des Methylgrüns umstimmen lassen, so daß sonst sich nichtfärbende Eiweißstoffe, wie durch Alkohol gefälltes Hämoglobin, Casein, Albumin, Globulin usw. gleichfalls tingiert werden. Dies gelang Fischer durch Zusatz von Borax, also einem schwachen Alkali, zur Methylgrünlösung. Ebenso wie die Färbung von Eiweiß, gelang Fischer auch die Färbung der achromatischen Substanz und des Cytoplasmas an pflanzlichen Objekten durch Boraxzusatz. Die letztgenannten diffusen Färbungen beruhen aber wohl nicht auf Salzbildung, wie die Chromatinfärbungen, sondern sind physikalischer Natur.

Ist somit die Stellung des Methylgrüns als Kernfarbstoff gekennzeichnet, so muß noch auf das Wenige eingegangen werden, was über Färbungen am Nervensystem mit Methylgrün bekannt geworden ist. Ich finde darüber zwei spärliche ältere Angaben aus d. J. 1877 und 1887. Die eine ist von Erlicki[2]), die andere von Trzebinski[3]). In der ersten Untersuchung wird angeben, daß sich am Zentralnervensystem mit Methylgrün die Kerne der Neuroglia grün, Ganglienzellen und Achsenzylinder nicht färbten; in der zweiten Arbeit wird über Färbung von Ganglienzellen berichtet, die in ihrem Innern feine Strukturdifferenzen in Form von Körnchen und Streifen erkennen ließen. Außerdem existiert eine neuere Angabe von A. Bethe[4]), welchem es gelang, ähnlich wie Fischer durch Alkalizusatz zu Methylgrünlösungen, auch Färbung von Strangfasern und motorischen Fasern in Rückenmarksschnitten zu erzielen.

Im Anschluß hieran möchte ich noch erwähnen, daß nach Overton[5]) die aus tierischer Gehirnsubstanz hergestellten Präparate Protagon und Cerebrin das Methylgrün ebenso wie andere basische Farbstoffe zu speichern vermögen.

Zu intravitaler Färbung wie das Methylenblau scheint das Methylgrün bisher so gut wie keine Verwendung gefunden zu haben, was

1) A. Fischer: l. c.

2) Erlicki: Sur les moyens de durcir les tissus des centres nerveux. Revue des scienc. médic., vol. 11, 1877, S. 13.

3) St. Trzebinski: Einiges über die Einwirkung der Härtungsmethoden auf d. Beschaffenheit der Ganglienzellen im Rückenmark d. Kaninchen u. Hunde. Virchows Arch. 107 (1887) S. 1.

4) A. Bethe: Die Einwirkung von Säuren und Alkalien auf die Färbung und Färbbarkeit tierischer Gewebe. Hofmeisters Beitr. 6 (1905) S. 399.

5) E. Overton: Studien über d. Aufnahme d. Anilinfarben durch d. lebende Zelle. Jahrbuch f. wissenschaftliche Botanik 34 (1900) S. 689.

bei seiner hohen Giftigkeit verständlich erscheint. Ich kenne diesbezüglich nur eine Angabe von Galeotti[1]), welcher lebende Salamander mit dem Farbstoff injizierte. Tiere, welchen er 14 mg beibrachte starben nach vier Stunden. Sofort nach dem Tode geöffnete Tiere zeigten keine Kernfärbung, hingegen fand sich solche bei Tieren, die erst vier Stunden nach dem Tode seziert wurden, Beobachtungen, welche denen von Mosso entsprechen.

Zur Injektion höherer Tiere ist das Methylgrün wohl noch nicht gebraucht worden. Dennoch läßt sich intravitale Injektion an solchen sehr gut bei Anwendung künstlicher Respiration durchführen. Man kann Kaninchen, ohne daß ihre Herzkraft geschädigt wird, mehr wie fünfzig Kubikzentimeter einer halbprozentigen Lösung in die Blutbahn injizieren.

Hierbei erhält man genau dieselben Gewebsfärbungen, ob man die neutrale grüne Lösung des Farbstoffes injiziert oder die entfärbte schwach alkalische Lösung.

Die Lösung des Methylgrüns wurde erwärmt und aus einer Bürette dem Tier langsam in die Jugular- oder Cruralvene einlaufen gelassen. Nach vollendeter Injektion wurde das Tier aus der Carotis entblutet. Das arterielle Blut zeigte normale Farbe.

An der Haut der Tiere, den Skleren und Schleimhäuten war keine Grünfärbung wahrzunehmen. Die Muskulatur hatte nur schwach grünen Schein. Von inneren Organen erwiesen sich als gefärbt der Pylorusteil des Magens und das Duodenum, der Processus vermiformis und die Blase. Stark grün war das Niereninnere gefärbt, von der Nebenniere die Marksubstanz. Der Harn erwies sich als farblos. Grüngefärbt waren die Rippenknorpel. Gehirn und Rückenmark zeigten keine Färbung. Gefärbt erschien die Hypophyse und ein Teil des Ependyms, ferner die Vertebralganglien. Die Muskulatur färbte sich beim Liegen an der Luft, also bei fortschreitendem Absterben, von der Schnittfläche aus dunkelgrün, eine Beobachtung, welche wieder die Bedeutung der Reaktion beim Zustandekommen der Methylgrünfärbung vor Augen führt. Eine Färbung intramuskulärer Nerven zu konstatieren gelang mir weder an Kaninchen noch an Fröschen.[2])

---

1) G. Galeotti: Ricerche sulla colorabilità d. cellule viventi. Zeitschr. f. wissensch. Mikrosk. 11 (1894) S. 172.

2) Herr Prof. Bethe war so liebenswürdig, einige vitale Färbeversuche an Fröschen mit reinem salzsaurem Methylgrün anzustellen, konnte aber auch weder in Augenmuskeln noch in Sartorien und Gastrocnemien Färbung der motorischen Nervenenden erzielen.

Soviel steht jedenfalls fest, daß von einer wirklichen vitalen Färbung nervöser leitender Elemente durch Methylgrün bis heute nichts bekannt ist und selbst daß sich am absterbenden Material mit Methylgrün Nervenfärbungen, wie durch Methylenblau erzielen lassen, halte ich für unwahrscheinlich. Das neutrale Methylgrün wird sichtbar da fixiert, wo Produkte mit saurer Reaktion Gelegenheit zur Bildung gefärbter Salze geben. Saure Reaktion konnte von Brodie und Halliburton [1]) auch nach sechsstündiger Faradisation peripherer Nerven an denselben nicht gefunden werden. Bekannt ist dagegen, daß der Muskel bei der Tätigkeit saure Reaktion, durch Milchsäurebildung, annimmt. Diese Tatsache führt die Gedanken zurück auf die Entdeckung von Du Bois-Reymond, daß im curarisierten Muskel die Säurebildung aufgehoben ist [2]). Sollte ein Zusammenhang bestehen zwischen dieser Erscheinung und der Lokalisation der Methylgrünfärbung in der Weise, daß der Ort der Curarewirkung des Methylgrüns an der Stelle des Muskels zu suchen ist, an welcher bei seiner Tätigkeit Säure auftritt?

Noch auf eine andere Tatsache möchte ich hinweisen. Der Achsenzylinder des Nerven zerfällt, nach der Beschreibung von Stöhr [3]), im Muskel „in leicht gewundene, kolbig angeschwollene Endästchen, welche die sogen. motorische (End-)Platte bilden und auf einer rundlichen, feinkörnigen, zahlreiche bläschenförmige Kerne enthaltenden Scheibe gelegen sind". Die Kerne sind hier viel zahlreicher, als in der darunter liegenden Muskelfaser, und wenn diese das Methylgrün aufnehmen (und zwar vielleicht früher, als die Muskelkerne), so könnte man eine Unterbrechung des Nervenimpulses durch diesen Vorgang verstehen. Voraussetzung hierbei ist, daß den Kernen bei der Fortpflanzung des Reizes vom Nerven auf den Muskel eine Rolle zukommt. Eine solche Funktion wurde am Achsenzylinder sitzenden Kernen in der Tat schon i. J. 1860 von Lionel Beale [4]) zugeschrieben. Engelmann [5]) hält jedoch eine Mitwirkung dieser Kerne „für sehr unwahrscheinlich, da sie stets auf der dem Sarkolemm zugekehrten Seite des Achsenzylinders liegen und somit gar nicht oder doch nur sehr wenig mit der quergestreiften Masse

1) Brodie u. Halliburton: Vergl. W. D. Halliburton, Die Biochemie d. peripheren Nerven. Ergebn. d. Physiol. 4 (1905) S. 49.

2) Vergl. auch A. Heffter: Beiträge zur Chemie des quergestreiften Muskels etc. Dieses Arch. 31 (1893) S. 260.

3) Ph. Stöhr: Lehrbuch der Histologie, 12. Aufl. Jena, 1906, S. 201.

4) L. Beale: Proc. of the Roy. Soc. London, vol. 10 (1860) S. 519, zitiert nach

5) Th. W. Engelmann: Untersuchungen über den Zusammenhang von Nerv und Muskelfaser. Leipzig, 1863, S. 8 u. 22.

in Berührung sind". Die Kerne würden aber wohl dem Langleyschen Postulat einer „receptive substance" entsprechen.

Doch, wenn man in Betracht zieht, wie durch einen Farbstoff wie das Methylenblau sowohl sensible, wie motorische Nerven, trotz der verschiedenen Funktion gleichmäßig gefärbt werden, wenn man ferner bedenkt, wie schon geringe Änderung der Reaktion in den genannten Versuchen von A. Fischer und auch von A. Bethe die sichtbare Lokalisation des Methylgrüns durchaus verschiebt, so muß man in der Bewertung der histologischen Befunde für eine Lokalisation der Wirkung im lebenden Körper sehr zur Vorsicht gemahnt werden. Wenn ich es auch nicht für ausgeschlossen erachte, daß ein wirklich vitaler Farbstoff mit Curarewirkung Aufschluß über den Ort derselben geben könnte, so halte ich doch das am Methylgrün bisher gewonnene Beobachtungsmaterial nicht für ausreichend, um derartige Schlüsse darauf aufzubauen.

Zusammenfassung.

Das Methylgrün besitzt typische Curarewirkung. Eine Dose von 2—4 mg lähmt Frösche peripher. 3 ctg ist bei subkutaner Anwendung die tötliche Menge pro Kg Kaninchen. Die fünfzehnfache tötliche Menge per os verabreicht erwies sich als unwirksam. Das Methylgrün besitzt keine Muskarinherzwirkung, hingegen Gefäßwirkung, die bei intravenöser Injektion am Warmblüter Blutdrucksenkung herbeiführt.

Das Methylgrün des Handels ist ein Chlorzinkdoppelsalz. Aus seinen Lösungen kann durch Zusatz von Natriumkarbonat das Zink ausgefällt werden. Die schwach alkalische, hellbraun gefärbte, filtrierte Lösung eignet sich am besten zu Tierversuchen. Aus einer alkalischen Lösung des Farbstoffes läßt sich die Methylgrünbase nicht ausäthern. Das Methylgrün zeigt also, im Gegensatz zu anderen Farbammoniumbasen das Verhalten einer richtigen quartären Ammoniumverbindung und mit dieser Tatsache dürfte seine Curarewirkung zusammenhängen.

Das Methylgrün entsteht aus dem Methylviolett (Kristallviolett) durch Methylierung, steht also zu diesem in demselben Verhältnis, wie das Curarin zum Curin. Dem entspricht auch das pharmakologische Verhalten: Das Methylviolett zeigt, wie das Curin, keine Curarewirkung aber ausgesprochene Digitalis-Herzwirkung, die dem Methylgrün und dem Curarin fehlt.

Das Methylviolett wird von Filtrierpapier und Tierkohle viel intensiver adsorbiert als das Methylgrün. Ein solcher Unterschied tritt

auch sehr deutlich in der pharmakologischen Wirkung hervor: Das Methylviolett haftet sehr stark am Orte der Applikation und dringt von hier nur langsam weiter. Wo es bei seinem Vordringen (Herz) in genügender Konzentration hingelangt, äußert es seine lokal deletäre Wirkung. Das Methylgrün hat nur geringe lokale Wirkung, dringt im Tierkörper rasch weiter und wird leicht durch die Nieren ausgeschieden.

Die Verwendung pharmakologisch wirksamer Produkte, die wie Methylgrün und Methylviolett zugleich Farbstoffe sind, gestattet, deren Verteilung im Tierkörper bequem zu verfolgen. Auch sind die basischen Farbstoffe geeignet, das Verständnis für die Tatsache zu vermitteln, daß die Alkaloidsalze bei ihrer Einführung in den Tierkörper ihre Wirkung in freier Basenform zur Geltung bringen: Wie Tierkohle und tierische Fasern aus Farb- und Alkaloidsalzlösungen die freien Basen der Lösung entziehen, so scheint dies auch bei den Eiweißstoffen des Tierkörpers der Fall zu sein, wohl dadurch bedingt, daß alle diese Produkte negative Kolloide darstellen.

Das Methylgrün ist ein Farbstoff mit wohlcharakterisiertem histologischen Färbevermögen und typischer Curarewirkung. Man konnte mit Ehrlich annehmen, daß es möglich ist, aus der sichtbaren Fixierung eines solchen Farbstoffes im tierischen Gewebe gleichzeitig Auskunft über den Ort der pharmakologischen Wirkung zu erhalten. Nach dem vorliegenden Tatsachenmaterial zu urteilen glaube ich jedoch nicht, daß die färberische Lokalisation des Methylgrüns Rückschlüsse auf den Angriffsort seiner Curarewirkung verstattet.

XV.

Aus der physiologischen Abteilung der Zoologischen Station zu Neapel.

Die quantitative Bestimmung des synthetischen Muskarins auf physiologischem Wege.

Von

Hermann Führer.

(Mit 3 Kurven).

Messende Versuche, welche bezweckten, aus der Intensität der Muskarinwirkung am isolierten Herzen Schlüsse auf den Gehalt einer Lösung an künstlichem Muskarin zu ziehen, sind meines Wissens bisher nur von Straub[1]) und zwar am Herzen einer marinen Schnecke, Aplysia limacina, ausgeführt worden.

Das unter Muskarinwirkung stehende Aplysienherz zeigt die Eigentümlichkeit, daß der diastolische Stillstand von selbst wieder verschwindet. Aus der Zeit dieses Verschwindens, aus der Beobachtung, ob am Testherzen momentaner oder allmählicher Stillstand zustandekommt, oder ob nur Abschwächung der Pulsfrequenz und Pulshöhe durch eine zu prüfende Lösung bewirkt werden, lassen sich Schlüsse über deren Gehalt ziehen. Die verschiedenen Testherzen pulsierten mit einer Füllung von 1 ccm. Die Konzentrationen der Lösungen an salzsaurem Muskarin, welche obige

1) W. Straub, Zur chemischen Kinetik der Muskarinwirkung und des Antagonismus, Muskarin-Atropin. Pflügers Arch. 119 (1907) S. 127.

Differenzen in der Wirkung hervorbrachten, waren 0,005, 0,001 und 0,0002 Prozent. Die erste Lösung führte momentanen, die zweite allmählichen Stillstand herbei und die dritte bewirkte nur Frequenz- und Höhenabnahme der Pulse. Die drei Lösungen differierten unter sich um die fünffache Muskarinmenge.

Der Zweck meiner eigenen Untersuchung war, einen etwaigen Muskaringehalt im Harn von mit künstlichem Muskarin vergifteten Kröten möglichst genau feststellen zu können, in engeren Grenzen, als eine Bestimmung von Straub bei seinen Versuchen beabsichtigt war, und diese Untersuchung an einem Herzen durchzuführen, das durch den Krötenharn nicht geschädigt wurde. Ich unternahm zuerst Versuche an Selachierherzen; doch für die quantitativen Versuche erwiesen sich mir im März und Anfang April Krötenherzen als geeigneter. Meine Methode der Muskarindosierung unterscheidet sich darin von der von Straub angewandten, daß ich den Wirkungsgrad einer Lösung von bekanntem Muskaringehalt und der zu prüfenden Lösung an demselben Herzen bestimmte.

Dies ist dadurch ermöglicht, daß die Wirkung des Muskarins, ebenso wie die des Curarins oder eines anorganischen Alkalisalzes, eine reversible ist. Nach einem Muskarinstillstand kann das Muskarin aus dem isolierten Herzen durch Ringerlösung so ausgewaschen werden, daß eine spätere Vergiftung mit der gleichen Konzentration dieselben Erscheinungen hervorbringt. Ich habe an dem gleichen Herzen bis zu fünfzehn Muskarinvergiftungen verschiedener Grade im Verlauf eines Tages erzeugt. Krötenherzen ertragen diese starke Inanspruchnahme sehr gut. Ob auch Froschherzen dazu imstande sind habe ich noch nicht geprüft.

Die in Neapel zu erhaltenden Kröten (Bufo vulgaris) eignen sich ihrer Größe wegen besonders gut zu den Herzversuchen. Ich gebrauchte Tiere von 100—150 g Gewicht. Die Isolierung des Herzens wurde nach einer auch von Straub[1]) in seiner Arbeit über das Antiarin angewandten Methode ausgeführt.

Am freigelegten Herzen wurde unter dem Truncus arteriosus impar hindurch ein Faden gelegt, dann der linke Truncus angeschnitten und durch die Öffnung eine passende Glaskanüle in den Ventrikel eingeführt. Die Kanüle wurde im Truncus festgebunden und die Aorten abgetrennt. Eine zweite Ligatur wurde unterhalb des Sinus venosus gelegt, der in möglichster Ausdehnung am Herzen belassen wurde;

1) W. Straub, Über die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen, suspendierten Froschherzen. Dieses Archiv 45 (1901) S. 346.

dann wurden die Venae cavae durchschnitten. Die Kanüle wurde in einem durchbohrten Kork und mit Hilfe dieses in senkrechter Stellung in einer Glaskammer befestigt, deren Boden ein zweiter doppelt durchbohrter Kork bildete. Durch die mittlere größere Bohrung ging ein mit einer Klammer am Ventrikel fixierter Faden, welcher die Herzbewegungen isotonisch auf einen zehnfach vergrößernden Schreibhebel übertrug. Durch die zweite Bohrung führte eine Glasröhre der Kammer Sauerstoff zu, welcher durch am Boden der Kammer befindliche Ringerlösung perlte. Sauerstoffzufuhr erwies sich bei länger dauernden Versuchen als unerläßlich. Ohne diese zeigte das Herz nach einigen Stunden charakteristische Serien von Erstickungspulsen.

Die Herzen pulsierten im Durchschnitt mit 1 ccm Flüssigkeit. Doch ist bei der Prüfung verschiedener Lösungen an *demselben* Herzen die absolute Inhaltsmenge gleichgültig. Man hat nur darauf zu achten, daß die relativen Mengen im Verlauf einer Versuchsreihe unter sich gleichbleiben.

Die zu den Versuchen dienende Ringerlösung hatte die Zusammensetzung: $NaHCO^3$ 0,1, $CaCl_2$ 0,1, KCl 0,05, NaCl 6,0, destill. Wasser 1 Liter.

Das von mir gebrauchte *salzsaure Muskarin* stellte ich nach den Angaben von *Schmiedeberg* und *Harnack* durch Oxydation von Cholinplatinchlorid mit Salpetersäure und Umsetzung des Muskarinplatinchlorids mit Kaliumchlorid her. Infolge dieser Darstellung ist das Präparat mit geringen Mengen Kaliumchlorid verunreinigt, die aber bei meinen Versuchen als schädigend nicht in Betracht kamen.

Als Maßstab für die Wirkung verschiedener Muskarinlösungen wählte ich, ähnlich wie *Straub*, folgende drei Wirkungsgrade:

I. Verringerung hauptsächlich der Pulshöhe, weniger der Frequenz, die nicht zum Stillstand führt (Fig. 1).

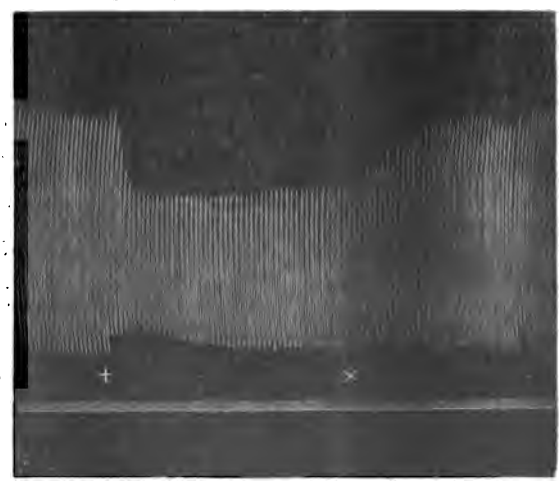


Fig. 1. Negativ-inotrope Muskarinwirkung.
Bei + Muskarin HCl 1 : 100 000.
Bei × Beginn des Auswaschens.

Fig. 2. Muskarinstillstand. Spontane Erholung. Bei / Ringerlösung entfernt. Bei + Muskarinlösung in das Herz.

II. Bald eintretender, aber nur kurz andauernder Stillstand, aus welchem sich das Herz spontan unter Periodenbildung erholt (Fig. 2.).

III. Rascher Stillstand, welcher länger als eine Minute anhält (Fig. 3).

Am häufigsten zur Beobachtung gelangen der erste Grad, die hauptsächlich negativ inotrope Muskarinwirkung und der dritte Grad, der diastolische Muskarinstillstand. Der zweite Grad, die spontane Erholung nach kurzem Stillstand, wird seltener beobachtet. Fig. 1 und 3 sind beide demselben unten protokollierten Versuche entnommen, Fig. 2 einem andern.

Der erste Grad der Wirkung wurde in dem gegebenen Falle erzielt durch eine Muskarinlösung 1 : 100000, also durch eine 0,001 proz. Lösung, der dritte Grad durch eine solche von 1 : 75000, also von 0,0013 Proz. Der zweite Grad würde zwischen diesen Konzentrationen liegenden Dosen entsprechen. Doch sei bemerkt, daß für verschiedene Herzen die wirksamen Konzentrationen individuell verschieden sind und daß auch die Empfindlichkeit

desselben Herzens, wie unten ausgeführt wird, im Verlaufe des Versuches geringen Schwankungen unterworfen ist.

Sobald von einer zu prüfenden oder bekannten Lösung der Wirkungsgrad festgestellt war, wurde mit dem Auswaschen derselben aus dem Herzen begonnen. Mittelst einer Kapillarpipette, die auch zum Einbringen der Lösungen in das Herz diente, wurde der Herzinhalt möglichst vollständig ausgesaugt. Das Auswaschen wurde anfangs öfter, später alle drei bis vier Minuten, schließlich mit der sorgfältig ausgespülten Pipette und Ringerlösung aus frisch gereinigtem Becherglas vorgenommen. Der Vorgang des Auswaschens beansprucht bei nicht stark vergifteten Herzen zwanzig bis fünfundzwanzig Minuten. Jedenfalls muß solange der Herzinhalt gewechselt werden, bis der Vorhof sich wieder kräftig kontrahiert. An der Intensität der Vorhofpulse ist der Grad der Wiederherstellung von der Muskarinvergiftung am besten zu bemessen.

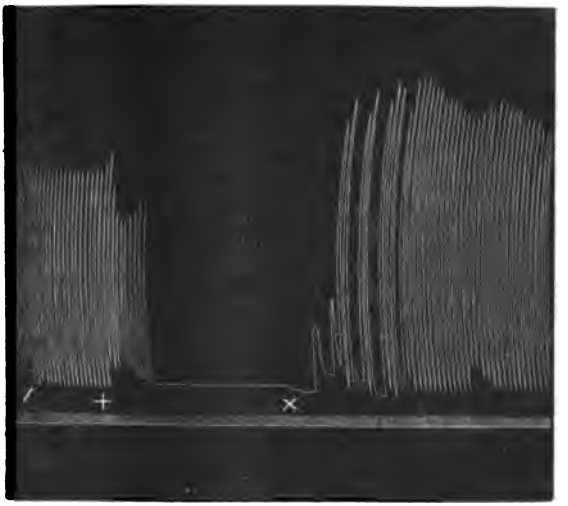


Fig. 3. Muskarinstillstand.
Bei / Ringerlösung entfernt.
Bei + Muskarin HCl 1 : 75000.
Bei × Beginn des Auswaschens.

Der Zeitpunkt der Muskarinvergiftung wurde notiert und jede halbe Stunde eine neue Vergiftung vorgenommen. Ich habe beobachtet, daß zu Anfang des Versuches etwas stärkere Muskarinlösungen zur Hervorbringung eines bestimmten Grades der Wirkung nötig waren, als nach einigen Stunden. Diese Tatsache muß wohl darauf zurückgeführt werden, daß der Tonus des Herzens allmählich abnimmt, wobei sich der Vorhof zunehmend stärker füllt. Beim Einbringen einer neuen Muskarinlösung kommt dieselbe mit einer größeren resorbierenden Oberfläche zusammen und die Wirkung wird etwas stärker. Eine Abnahme der Empfindlichkeit des Herzens gegenüber der Muskarinlösung habe ich jedenfalls im Verlauf von neun Stunden bei fünfzehnmaliger Vergiftung nicht beobachten können. Die Versuche an einem Herzen wurden jeweils solange fortgesetzt, bis die Herztätig-

keit unregelmäßig zu werden begann. Ein derartig geschädigtes Herz durch Einbringen von einer Mischung von Krötenblut und Ringerlösung wiederherzustellen, gelang mir nicht. Jedenfalls gestattet aber ein normales Krötenherz eine zehn bis fünfzehnmalige Vergiftung und dies genügt, um bei einiger Übung den Gehalt einer unbekannten Muskarinlösung vergleichend mit einer Lösung von bekanntem Gehalte zu bestimmen.

Um die Art des Vorgehens zu illustrieren gebe ich ein Protokoll wieder, das nachträglich, an der Hand der registrierten Kurven, aufgenommen wurde. Unter hauptsächlicher Zugrundelegung eines Versuches vom 9. April 1908, aus welchem Fig. 1 und 3 entnommen sind, ist dasselbe aus zwei Versuchen kombiniert.

9. April 1908: Bufo vulg. ♀, 130 g. Herz isoliert. Dasselbe schlägt rasch, der Vorhof füllt sich wenig.

11 Uhr 30: Herz von Ringerlösung entleert. Muskarin HCl 1 : 100000. Negativ inotrope Wirkung (Fig. 1). Nach einiger Zeit entleert. Ausgewaschen.

12 Uhr: Herz entleert. Muskarin HCl 1 : 50000. Herz stark negativ inotrop beeinflußt; Stillstand nach 27 Pulsen. Nach einer Minute mit dem Auswaschen begonnen.

Grenze des Stillstandes liegt zwischen 1 : 50000 und 1 : 100000.

12 Uhr 30: Ein Teil der zu prüfenden Lösung 2 mal mit Ringerlösung auf das Doppelte verdünnt, also $^1/_4$ Konz. der urspr. Lösung. Gibt nach 18 Pulsen Stillstand. Nach einer Minute ausgewaschen.

1 Uhr: Verdünnte Lösung weiter verdünnt zu $^1/_8$ der urspr. Konz. Pulse niedriger, ähnliche Wirkung, wie Lösung 1 : 100000. Kein Stillstand in zwei Minuten. Ausgewaschen. Mittagspause.

2 Uhr: Muskarin HCl 1 : 100000. Wirkung wie 11 Uhr 30. Ausgewaschen.

2 Uhr 30: Muskarin HCl 1 : 50000. Stillstand des Herzens nach 7 Pulsen, also etwas rascher wie oben (12 Uhr). Ausgewaschen.

3 Uhr: Muscarin HCl 1 : 75000 (Mischung gleicher Teile 1 : 50000 und 1 : 100000). Stillstand des Herzens nach 8 Schlägen (Fig. 3). Ausgewaschen.

3 Uhr 30: Muskarin HCl 1 : 100000. Erst negativ inotrope Wirkung, dann Frequenzhalbierung des Ventrikels. Kein Stillstand. Ausgewaschen.

Grenze des Stillstandes liegt zwischen 1 : 75000 und 1 : 100000.

4 Uhr: Lösung Konz. $^1/_8$. Wirkung wie 1 Uhr.

4 Uhr 30; Lösung Konz. $^1/_4$. Wirkung wie 12 Uhr 30.

5 Uhr: Lösung Konz. $^1/_6$. Negativ inotrope Wirkung, kein Stillstand im Verlauf von zwei Minuten.

5 Uhr 30: Muskarin HCl 1 : 75000. Wirkung, wie 3 Uhr.

Resultat: Lösung der Konz. $^1/_8$ ist schwächer als 1 : 100000
Lösung der Konz. $^1/_6$ ist stärker als 1 : 100000
also Lösung der Konz. $^1/_7$—$^1/_{75}$ gleich 1 : 100000

Lösung der Konz. $^1/_1$ gleich 1 : 13000 — 1: 14000.

Für die Praxis der quantitativen Bestimmung des Muskarins dürften folgende Bemerkungen dienlich sein.

Man wird am Krötenherzen zuerst die Wirkung einer möglichst verdünnten Muskarinlösung von bekanntem Gehalt, also etwa 1 : 100000 feststellen. Hernach die Wirkung einer doppelt so starken Lösung 1 : 50000. Bekommt man im ersten Falle Abschwächung der Pulse, im zweiten Muskarinstillstand, so sieht man davon ab, genauere Grenzen zu bestimmen, und beginnt gleich mit der Untersuchung der zu prüfenden Lösung. Ein Teil dieser wird erst mit gleichen Teilen Ringerlösung verdünnt und hiervon wiederum ein Teil mit derselben Menge Ringerlösung u. s. f., so daß man Verdünnungen von $^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_8$ und $^1/_{16}$ der ursprünglichen Konzentration bekommt. Man prüft dann wieder erst die schwächste Lösung. Hat diese auch nur minimalste Muskarinwirkung, so darf doch das Auswaschen des Herzens nicht versäumt werden. Bekanntlich erhält man bei Verteilung einer wirksamen Muskarinlösung in mehrere Dosen und deren fraktioniertem Einbringen in das Herz keinen Muskarinstillstand (Straub). Es ist deshalb unerläßlich, daß auch die geringste Muskarinmenge, die in das Herz gelangte, wieder sorgfältig ausgewaschen ist, bevor man die Wirkung einer neuen Lösung prüft.

Nachdem man die Wirksamkeit von bekannter und zu prüfender Lösung in weiten Grenzen festgelegt hat, geht man daran, dieselben enger zu ziehen, wobei man Mischungen gleicher Teile der vorhandenen Lösungen verwendet. Bestimmt man in dieser Weise erst weite, dann engere Grenzen. so wird die im allmählichen Tonusverlust des Herzens liegende Fehlerquelle ausgeschaltet.

Das wichtigste Erfordernis, um eine jedesmal gleichstarke Wirkung mit einer bestimmten Muskarinlösung zu erhalten, ist, daß man immer unter denselben Bedingungen arbeitet, namentlich, daß das Herz vor dem Einbringen der Muskarinlösung jedesmal gleichweit entleert ist. Wie Straub[1]) nachgewiesen hat, ist die Muskarinwirkung abhängig von dem Konzentrationsgefälle der Muskarinlösung nach dem Innern des Herzmuskels. Trifft eine bestimmte Menge Muskarinlösung auf wechselnde Flüssigkeitsmengen im Herzen, so sind ihre Wirkungen verschieden.

Mit der hier beschriebenen Methode konnte ich feststellen, daß Kröten synthetisches Muskarin, welches ihnen subcutan beigebracht wurde, zum größten Teil in wirksamer also wohl unveränderter Form im Harn wieder ausscheiden.

---

1) W. Straub, l. c. Pflügers Arch. 119 (1907) S. 138.

XVI.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Zürich.)

Über das Verhalten der Bromsalze im menschlichen und tierischen Organismus.

Von

H. v. Wyss, Assistent der medizin. Klinik.

II. Mitteilung.

Die vorliegende Arbeit bildet im wesentlichen eine Erweiterung und Ergänzung der früher an dieser Stelle erschienenen Untersuchung über das Verhalten der Bromsalze im menschlichen und tierischen Organismus.[1]) Als auffälligste Erscheinung zeigte sich dort die große Retention des Broms im Körper sowohl bei Darreichung per os als auch subcutan per Injection, ein Umstand, welcher aufgeklärt werden sollte durch die Betrachtung der Anlagerungsverhältnisse der Bromjonen an das Protoplasma einerseits, durch die Ausscheidungsverhältnisse in Se-u. Excreten andererseits. Die in Bezug darauf unentschiedenen Fragen erfuhren eine neue Bearbeitung. Die frühere Methode (l. c.) der Brombestimmung wurde unverändert beibehalten, die Chloride wurden nach der Methode von Volhard bestimmt.

Die Bindung von Brom im Organismus.

Wie früher gezeigt wurde, kommt für die Aufspeicherung von Brom durch Bindung an das Protoplasma der Organe des Körpers nur das Gehirn in Frage, da in ihm trotz der Durchspülung mit isotonischer Traubenzuckerlösung procentualisch mehr Brom gefunden wurde, als in den anderen ebenso vorbehandelten Organen[2]). Bei

1) Dieses Archiv Bd. 55.

2) Von Böninger (Zeitschrift f. exper. Pathol. u. Therapie, Bd. IV Nr. 2) wurde der Einwand gemacht, daß die Brombestimmungen in den Organen durch die Ausspülungen mit Zuckerlösung ungenau würden. Er übersieht dabei, daß wir stets nur das festgebundene Brom bestimmen wollten.

dem hohen Bromgehalt des Blutserums, das auch Bromjonen in alle Körperflüssigkeiten durch Diffusion abgibt, ist es nur denkbar, daß der Bromreichtum des Gehirns auf seinen großen Wassergehalt, bei dem auch der nicht durch Ausspülung zu entfernende liquor cerebrospinalis in Betracht kommt, zurückzuführen ist. Wir suchten daher festzustellen, ob das Gehirn nach Verfütterung von Bromsalzen etwa mehr Brom enthalte, als ihm seinem Wassergehalt nach zukäme.

Versuch 1.

Kaninchen 2200 g erhält in Milch je 2 g Bromnatrium pro die. Nach Darreichung von 8 g = 6,2104 Br. Tod durch Verblutung aus einer Carotis.

Gehirn 8,710 g enthält	0,00867 g Br.	= ca.	0,1	Proz.
Blut 94,13 „ „	0,187 „ „	=	0,198	„
Wassergehalt des Gehirns	6,7682 g	=	78	Proz.
„ „ Blutes (2,368 g)	1,917 „	=	80,95	„
folglich entsprächen dem Wassergehalt des Gehirns	0,012 g			

Versuch 2.

Kaninchen 2500 g erhält in Milch vier Tage je 2 g BrNa, darauf, als die Milch verweigert wird, 2×2 g BrNa subcutan (also im ganzen 9,3156 g Br.). Deutliche Vergiftungserscheinungen.

Gehirn 9,991 g enthält	0,0083 g Br.	=	0,083	Proz.
Blut 69,2 „ „	0,1516 „ „	=	0,2	„
Wassergehalt des Gehirns	7,909 „	=	79	Proz.
„ „ Blutes (1,857 g)	1,481 „	=	78	„
Berechneter Bromgehalt des Gehirns	0,0144 g Br.			

Versuch 3.

Kaninchen 2300 g erhält wie oben 12 g BrNa = 9,2156 g Br. innerhalb 6 Tagen in Milch. Deutliche Vergiftungserscheinungen.

Gehirn 8,921 g enthält	0,0080 g Br.	=	0,089	Proz.
Blut 94,9 „ „	0,1937 „ „	=	0,204	„
Wassergehalt des Gehirns	6,8177 g	=	76	Proz.
„ „ Blutes (0,617 g)	0,490 „	=	79,4	„
Berechneter Bromgehalt des Gehirns	0,014 g Br.			

Von einer Anlagerung des Broms im Gehirn kann also nicht die Rede sein. Daß die Bromwerte in den einzelnen Versuchen trotz verschiedener Einfuhrmengen wenig differieren, läßt sich vielleicht daraus erklären, daß bei der Darreichung des Broms per os ein sicheres Urteil über die resorbierte Menge nicht zu fällen ist.

Betrachten wir nun die Chlormenge im Blut der drei Tiere, so beträgt der Chlorgehalt pro 10 g Blut

bei Tier 1 0,0136 g Cl. = 0,1 Proz.
„ „ 2 0,0098 „ „ = 0,098 „
„ „ 2 0,0098 „ „ = 0,098 „

während der Mittelwert bei normalen Tieren

pro 10 g Blut = 0,026 g Cl. = 0,32 Proz.

beträgt (vgl. u.). Es ist also der Chlorgehalt bei sämtlichen Tieren auf ca. 1/3 der normalen Menge abgesunken.

In folgenden Versuchen wurde der Chlorgehalt des Gehirnes bei bromvergifteten Tieren beachtet.

Versuch 1. Kaninchen 2500 g vergiftet mit 10 g BrNa in üblicher Weise per os, nur am letzten Tag 2 g BrNa subcutan, in toto 12 g

Gehirn 9,499 g mit 76,90 Proz. Wassergehalt
Bromgehalt 0,009136 g Br. = 0,1 Proz.
Chlorgehalt 0,0078 „ „ = 0,08 „
Blut 52,0 g mit 78,45 Proz. Wassergehalt
Bromgehalt 0,1315 g = 0,26 Proz.
Chlorgehalt 0,0501 „ = 0,10 „

NB. Leichte Halogenvermehrung offenbar durch die subcutane Einspritzung a. mortem bedingt.

Versuch 2. Kaninchen 3850, vergiftet durch intravenöse Einspritzung von 10 g BrNa innerhalb 20 Min.; nach 5 Stunden durch Verblutung getötet.

Gehirn 9,76 g mit 78,28 Proz. Wassergehalt
Bromgehalt 0,0046 = 0,05 Proz.
Chlorgehalt 0,012 = 0,12 „
Blut s. u. unter acute Vergiftung. —
Cl-Normalwert von einem gesunden Kaninchen
Gehirn 8 g 0,0141 = 0,17 Proz.

Wir konstatieren demnach:

1. Bei allen Tieren einen wesentlich herabgesetzten Chlorgehalt des Blutes gegenüber der Norm.

2. ebenso eine Herabsetzung des Chlorgehaltes im Gehirn, die parallel geht der Chlorverarmung des Blutes.

3. Eine Substituirung des Cl durch das Brom, sodaß annähernd der gleiche Halogengehalt resultiert. Sinkt bei dieser Substituierung die Chlormenge auf ca. 1/3 des normalen Wertes ev. darunter, so bekommen wir es mit Vergiftungserscheinungen zu tun. Es stimmt dies in schönster Weise zu meiner auf Grund der früher mitgeteilten Vergiftungsversuche aufgestellten Hypothese, daß es sich bei der Vergiftung mit Bromsalzen um eine Funktionsstörung der Zellen infolge Chlormangels handelt, wodurch sich auch die rasche Genesung der vergifteten Tiere durch Kochsalzzufuhr erklärt. Da wir die Chlorverminderung im Gehirn parallel der Chlorverminderung

im Blut entstehen sahen, kommt ihr keine besondere Bedeutung zu; sie ist lediglich die distributive Teilerscheinung.

Die Ausscheidung der Bromsalze durch die Niere.

Wir stellten früher fest, daß uns die prozentualischen Bromausscheidungszahlen im Harn gewisse Regelmäßigkeiten erkennen lassen, die absoluten dagegen ganz von der ausgeführten Wassermenge abhängig schwanken, so daß daraus der Schluß gezogen werden mußte, die Niere entferne nur so viel Brom, als dem jeweiligen Gehalt des Blutserums an demselben resp. der aus dem Serum abgeschiedenen Wassermenge entspricht. Demnach würde die Niere gegenüber den Bromjonen ein indifferentes Filter darstellen und sich damit in einen Gegensatz stellen zum Verhalten gegenüber den andern Halogenen.

Um dies deutlich zu zeigen, erhielt an gleichen Tagen bei gleicher Kost ein Pat. 10 g NaCl, ein zweiter 10 g NaBr und ein dritter 5 g NaJ, in zwei Malen. Bei allen dreien fanden auch bei und nach dem Versuch die Chlorverhältnisse des Harns Berücksichtigung.

Pat. 1. F. G., 26 J., Körpergew. 69 kg (Ischias dextra) erhält am 3. Beobachtungstag 10 g NaCl = 6,059 gr Cl.

Tag	Diurese	Spec. Gewicht	Chlor pro 100 ccm	Totalchlorausscheidung
1	1400	1017	0,3687	5,091
2	1600	1019	0,3549	5,678
3	1900	1014	0,4608	8,756
4	2000	1012	0,4236	8,472
5	1300	1015	0,4573	5,178

Pat. 2. V. H. 47 J., Körpergew. 63 kg (Rheumatismus musculorum) erhält am 3. Beobachtungstag 10 g BrNa = 7,763 gr Br.

Tag	Diurese	Spec. Gew.	Br pro 100 ccm	Cl pro 100 ccm	Total-Bromausscheid.	Total-Chlorausscheid.
1	1200	1022	—	0,4307	—	5,169
2	2000	1013	—	0,2945	—	5,890
3	2300	1012	0,01918	0,4651	0,4412	10,70
4	2000	1012	0,02055	0,4573	0,401	9,146
5	2000	1015	0,01233	0,4095	0,246	8,190

Pat. 3. H. E., 19 J., Körpergew. 59 kg, erhält am 2. Beobachtungstag (= d. 3. der andern) 5 gr JNa = 4,0405 g J.

Tag	Diurese	Spec. Gew.	J pro 10 ccm	Bl pro 100 ccm	Total-Jodausscheid.	Total-Cl-ausscheid.
1	1150	1027	—	0,7409	—	8,446
2	1800	1020	0,125	0,5612	2,25	10,1016
3	1400	1025	0,0099	0,3108	0,1386	4,352
4	1200	1017	Spuren	0,4750	$< 0{,}001$	5,70
5	1300	1016	„	0,3935	—	5,115

Der Unterschied zwischen der Ausscheidung von Brom einerseits, Chlor und Jod andererseits, tritt aufs deutlichste zutage, indem die beiden letzteren rasch — der größte Teil = 53 Proz. J und 50 Proz. Cl schon innerhalb des 1. Tages — und annähernd vollständig eliminiert werden, während nur ein kleiner Teil des eingeführten Broms = 6 Proz. am 1. Tag zur Elimination gelangt, und die Ausscheidung selbst langsam abläuft.

Ferner suchten wir festzustellen, ob bei Darreichung von Theobromin, das uns früher bei kleinen Dosen keine Beeinflussung der Bromelimination zeigte, auch keine Beschleunigung derselben bei größern Gaben ergebe. Es erschien dies angezeigt, weil Cl und J durch Theobromin in großen Mengen ausgeführt werden, und deshalb festgestellt werden sollte, ob unter solchen ja anormalen Verhältnissen sich die Differenz zwischen Br und Cl aufrecht erhalten lasse.

Pat. 4. S. C., 46 J., Körpergew. 75 kg, erhält während 9 Tagen pro die 4 g BrNa = 2,3289 gr Br, am 9. Tag dazu in 2 stdl. Intervallen 3×0,5 Theobr. pur. und wird angewiesen, soviel Thee wie möglich zu trinken.

Tag	Diurese	spec. Gew.	Br pro 100 ccm	Total-Bromausscheid.	Cl pro 100 ccm	Total-Cl-ausscheid.
2	1900	1015	0,01279	0,243	0,4934	9,365
3	1400	1020	0,01827	0,2558	0,5346	7,484
4	1500	1015	0,02923	0,4384	0,5123	7,684
5	1300	1017	0,03106	0,404	0,4467	5,807
6	1300	1020	0,05846	0,760	0,5239	6,811
7	2050	1012	0,04033	0,3758	1,011	8,603
8	2000	1013	0,06212	0,4332	1,242	8,668
9	4200	1007	0,04019	0,2304	1,687	9,678
10	1000	1015	0,0584	0,3747	0,584	3,747
11	1100	1021	0,0639	0,4396	0,703	4,835

Pat. 5. T. G., 31 J., Körpergew. 63 kg, derselbe Versuch an den gleichen Tagen bei derselben Kost. Doch erhält Pat. am 9. Tag neben Theobromin noch 10 g NaCl, keine Flüssigkeitszufuhr.

Tag	Diurese	Spec. Gew.	Br pro 100 ccm	Cl pro 100 ccm	Total-Bromausscheid.	Total-Cl-ausscheid.
3	1800	1021	0,01644	—	0,296	—
4	1500	1020	0,03265	—	0,486	—
5	1400	1022	0,04567	—	0,681	—
6	2000	1013	0,05846	—	1,269	—
7	1400	1020	0,09134	0,5725	1,278	8,015
8	1200	1014	0,07673	0,5743	0,921	6,892
9	2000	1019	0,07856	0,6594	1,571	13,19
10	1600	1018	0,06577	0,6339	1,052	10,14
11	1700	1019	0,07307	0,4998	1,242	8,497

Für die Beurteilung fallen aus früher erörterten Gründen für Brom die prozentualischen Ausscheidungszahlen, für Chlor dagegen die Gesamtausscheidungszahlen in Betracht. Wir sehen, daß die Bromelimination durch das Theobromin nicht beschleunigt wird, während im Gegensatz dazu eine vermehrte Chlorausfuhr stattfindet, entsprechend dem auch schon von anderer Seite erhobenen Befund. Die Gegenwart des Broms beeinflußt also die typische Theobrominwirkung auf die Chlorausscheidung in keiner Weise, wie Versuch 1 deutlich zeigt. Nach der abnorm niedrigen Chlorzahl am 10. Tag müssen wir geradezu auf ein im Organismus durch die gewaltsame Nierenarbeit entstandenes Chlordefizit schließen. Desgleichen sehen wir in Versuch 2 das eingeführte Chlor prompt im Harn erscheinen und konstatieren dabei auch wieder, wie die große Kochsalzgabe neben Theobromin ohne Einfluß auf die Bromausscheidung bleibt, indem die prozentualischen Bromausscheidungszahlen, die ja allein maßgebend sind, sich in keiner Weise ändern, während die Chlorausfuhr eine prozentualische Vermehrung von ca. 18 Prozent erfährt. Die Gesamtbromausscheidung ist natürlich vermehrt entsprechend der größeren Flüssigkeitsmenge und völlig konform unsern früher aufgestellten Ausscheidungsgesetzen. Ein indirekter Einfluß des Chlors auf die Bromausscheidung, der aber das Wesen der Sache natürlich nicht trifft, kann insofern entstehen, als große Kochsalzgaben mehr Durst erzeugen, und infolgedessen naturgemäß mehr Flüssigkeit eingeführt wird, was die Diurese und damit die prozentualisch gleichbleibende Bromelimination in toto vermehrt. — Daß in obigen Versuchen die prozentualische Bromausscheidungszahl bei Pat. 4 am Theobromintage fällt, bei Pat. 5 um die gewöhnliche Tagesstufe steigt, erklärt sich durch die verminderte Bromjonenkonzentration im Blute, deren Ursache die so reichlich zugeführte Flüssigkeitsmenge ist, die eine Ausschwemmung erzeugt.

Da die Niere das im Blut kreisende Brom nicht selectif zu eliminieren vermag, müßte infolge der vermehrten Jonenkonzentration im Blut der osmotische Druck steigen. Da wir aber den Organismus solche Schwankungen möglichst rasch auszugleichen bestrebt sehen, muß die Regulierung auf eine andere Art zustande gebracht werden. Wir halten dafür, daß dies durch die Elimination der Chlorjonen geschieht, indem nur dadurch das entstehende Chlordefizit bei Bromverfütterung erklärt wird.

Von der angestrebten Konstanz des osmotischen Drucks, die auch Böniger[1]) nachgewiesen hat, überzeugt uns folgende Versuchsreihe.

[1]) l c.

Kaninchen A. 2000 g erhält nach Entzug von der zur Bestimmung von Δ nötigen Blutmengen (I), aus der einen Carotis 25 ccm einer 3 proz. NaJ-Lösung (= 0,6 g J) in die r. Ohrvene. Nach Ablauf von 5 Stunden Verblutung aus der anderen Carotis (II).

Blut I. Δ — 0,61.

Blut II. Δ — 0,60.

In 30 g Blut eben noch Spuren von Jod ($< 1/10$ mg) nachweisbar. Chlorgehalt beider Proben gleich.

Kaninchen B. 2300 g, derselbe Versuch mit Einspritzung von 25 ccm einer 5 proz. NaBr-Lösung (= 0,8 g Br).

Blut I. Δ — 0,59.

Blut II. Δ — 0,59.

In 35,7 g Blut wiedergef. 0,0274 g Br = 0,077 Proz.

Blut I. 6,61 g enthält 0,02092 g Cl = 0,32 Proz.

Blut II. 5,82 g enthält 0,01737 g Cl = 0,30 Proz.

Kaninchen C. 2300 g derselbe Versuch. Infusion von 40 ccm einer 3 prozentigen $MgSO_4$-Lösung.

7,66 g Blut I. Δ — 0,61 enthält 0,025 Cl = 0,3 Proz.

7,31 g Blut II. Δ — 0,58 „ 0,026 Cl = 0,354 Proz.

Bei allen Tieren ist also nach fünf Stunden eine vollständige Regulierung des osmotischen Druckes eingetreten, bei Kaninchen C finden wir ihn bei der 2. Blutprobe sogar niedriger als bei der ersten. Ferner sehen wir das eingeführte Jod fast völlig aus dem Blute verschwinden, während noch eine deutliche Bromretention zu konstatieren ist. Zu einem erheblichen Chlordefizit konnte es allerdings bei der geringen Brommenge und bei der sehr geringen Diurese nicht kommen; die kleine Chlorverminderung dürfen wir kaum als außerhalb der Fehlergrenze liegend betrachten. Da aber eine Vermehrung von 0,05 Proz. an Halogenen durch Br stattgefunden, und gleichwohl Δ 2 noch einen geringern Wert als Δ 1 aufweist, so folgt daraus, daß in diesem Fall zunächst entweder andere Salze durch das Brom verdrängt worden sind, oder es hat eine vermehrte Wasseraufnahme stattgefunden. Das letztere scheint mir gerade in Anbetracht der fehlenden Diurese das wahrscheinlichere.

Die akute Bromsalzvergiftung.

Wie vermißten in obigem Versuch bei dem Bromtier alle Vergiftungserscheinungen, konstatierten konform unserer oben aufgestellten Theorie dabei auch keine Chlorverminderung im Blut. Wir suchten diese beiden Erscheinungen, also eine akute Vergiftung durch größere Bromgaben zu erzwingen.

Versuch 1. Kaninchen von 3850 g erhält nach Entzug von 10 ccm Blut aus der einen Carotis (I) 10 g. BrNa intravenös, nachher zur Anregung der Diurese 20 ccm H_2O subcutan. Nach der Einspritzung keine abnormen Erscheinungen. Dagegen fielen im Verlauf

von vier Stunden dieselben Erscheinungen auf wie bei protrahierter Bromsalzdarreichung: zuerst eine Gangunsicherheit, dann ein Nachschleppen der Hinterbeine, schließlich eine deutliche Parese derselben und die dauernd liegende Stellung anstatt der kauernden. Gleichzeitiger Mangel psychischer Erscheinungen, das Tier trinkt Wasser, beantwortet alle Reize prompt durch Abwehrbewegungen oder versucht solche zu machen. Deutlich gesteigerte Reflexerregbarkeit. Tod nach 5 Stunden durch Verblutung (II) aus der Carotis.

Blut II 43 g
Bromgehalt 0,05532 g = 0,1 Proz.
Chlorgehalt 0,117 g = 0,2 „
Blut I 7,15 g
Chlorgehalt 0,021 g = 0,3 „
Δ I u. Δ II — 0,57
Halogenzuwachs 0 Proz.
Chlorverminderung gegenüber der Norm 33 „
Verhältnis von Br : Cl im Blut 1 : 2

Versuch 2.

Hund von 6 kg erhält in die l. vena cruralis 160 ccm einer 20prozentigen NaBr-Lösung (= 23,3 g Br). Nach der Injektion ist er munter, trinkt gierig Wasser, keine Gehstörung. Nach ca. 2 Stunden zeigt sich eine Schwäche in den Hinterbeinen, das Tier hält sich nur mit Mühe auf den Füßen, und während auch da keine psychische Veränderung nachweisbar ist, indem jedes Kneifen sofort mit Gebell oder Geheul beantwortet, alles in der Umgebung beobachtet wird, schreitet die Parese von hinten nach vorn ganz allmälich fort, bis das Tier nach ca. 5 Stunden, ohne sich zu rühren, auf der Seite liegt, und jeder Versuch, den Rumpf aufzurichten, mißlingt. Atmung tief, aber regelmäßig. Herzaktion nicht beschleunigt. Reflexerregbarkeit gesteigert. Nach 5½ Stunden Tod durch Verblutung aus der r. Carotis.

80 g Blut enthalten 0,2933 g B_2 = 0,365 Proz.
0,1879 g Cl = 0,23 „
gefundener Chlorgehalt des normalen Hundeblutes = 0,35 Proz.
Halogenzuwachs = 0,245 „
Chlorverminderung gegenüber der Norm = 34 „
Verhalten von Br : Cl im Blut = 1 : 0,7.

Versuch 3.

Einem Hund von 7 kg wurden in leichter Äthernarkose aus der Vena cruralis sin. ca. 12 g Blut entnommen und hierauf eine Infusion von 30 g BrNa in 20 Proz. Lösung (= ca. 23 g Br) innerhalb 40 Min. vorgenommen. Schon während des Einfließens der Lösung reichliche Harnentleerung. Nach ca. ½ Stunde schläft das Tier, erwacht aber nach 1 Stunde. Respiration vertieft. Herz ist regelmäßig. Reflexerregbarkeit im Bereich des Kopfes (Cornealreflex, Riechreflexe und Tastreflexe erhalten) sonst erloschen; jede aktive Bewegung fehlt vollständig, das Tier liegt ohne sich zu rühren auf der Seite. Keine merkliche Diurese mehr. Tod durch Verblutung aus der l. v. jugularis nach 4½ Stunden.

Blut I	10,5 g	enthält 0,36 g Cl =	0,36 Proz.
Blut II	54,5 g enthält		
	0,1736 g	Br =	0,34 =
	0,1276 g	Cl =	0,25 =
Halogenvermehrung			0,23 =
Chlorverminderung gegenüber der Norm		=	31 =

Verhältnis von Br : Cl = 1 : 0,7.

Wir konstatieren demnach 1. durch intravenöse Einführung von Dosen von 3—4 g BrNa pro Kilo Tier ist eine akute Vergiftung zu erzeugen. 2. Bei den vergifteten Tieren findet sich eine Herabsetzung des Chlorgehaltes um ca. 1/3 der normalen Chlormenge. 3. Das Verhältnis von Br und Cl zueinander scheint bei der Vergiftung keine wesentliche Rolle zu spielen, wie der Gegensatz zwischen Versuch 1 einerseits 2 und 3 andererseits zeigt. 4. Die Erscheinungen entsprechen den bei den chronisch resp. langsam vergifteten Tieren beobachteten Störungen. Daß die Lähmungen bei den akut vergifteten schon bei Herabsetzung des Chlorgehaltes um 1/3 eintreten, während bei den allmählich vergifteten die Chlormenge im Blute um ca. 2/3 sinkt, erklärt sich wohl durch ein gewisses Anpassungsvermögen des Zellprotoplasma an die langsam eintretende Stoffwechsel änderung.

In Versuch III wurde auch der Bromgehalt des Gehirnes festgestellt.

Gehirn 50,614 g.

Wassergehalt	37,65 g =	74,4	Proz.
Bromgehalt	0,046 g =	0,09	=
Wassergehalt des Blutes		73	=

Berechneter Bromgeh. d. Gehirns 0,16 g.

Wir können demnach auch beim Hunde keine Anlagerung von Brom an das Protoplasma im Gehirn finden; es besteht sogar eher ein Bestreben, das Brom vom Gehirn fernzuhalten, resp. den Chlorgehalt desselben im Interesse der Erhaltung der Funktion zu schützen.

Zusammenfassung.

Die vorstehenden Untersuchungen zusammen mit den früheren ergeben eine wesentliche Änderung der Anschauungen über das Verhalten des Broms und die Ursache seiner Wirkung. Zunächst fällt sehr auf, daß der Körper sich den Bromsalzen gegenüber durchaus passiv verhält. Weder tritt das Zellprotoplasma im Körper in feste Bindung mit dem Brom, noch kommt für die Elimination aus dem Blut eine aktive Nierentätigkeit in Frage. Die Niere bleibt auch bei gesteigerter Funktion gegenüber den Bromjonen indifferent.

Die ausgeschiedene Menge steht deswegen im relativen Verhältnis zur Konzentration derselben in der zur Filtrierung gelangenden Flüssigkeit einerseits und zu der Menge des ausgeschiedenen Urins andererseits. Es folgt daraus ohne weiteres, daß am Anfang der Bromverfütterung die Einfuhr größer sein wird als die Ausfuhr, da der Harnmenge gegenüber die Körperflüssigkeiten fast das 10fache Volumen betragen, wodurch eben die Retention im Blute zustande kommt, die wir demnach als einen rein passiven Vorgang anzusehen haben. Die Anhäufung der Bromjonen im Blut würde bei fehlender Regulation eine Steigerung des osmotischen Druckes zur Folge haben, die aber durch Chlorausscheidung vermieden wird. Wir sehen daher bei zunehmender Bromanhäufung ein wachsendes Chlordefizit. Während nun beim Menschen bei den üblichen Bromdosen (2—8 g) früher oder später ein Gleichgewichtszustand zwischen Ein- und Ausfuhr sich einstellt, und somit das Chlordefizit von einem gewissen Zeitpunkt an nicht mehr zunimmt, läßt sich bei Tieren durch unverhältnismäßig große Dosen ein derartiges Mißverhältnis zwischen Ein- und Ausfuhr und somit eine Anhäufung von Bromjonen erzwingen, daß es zu einem ganz erheblichen Chlorverlust und damit auch zu schweren Vergiftungserscheinungen kommt. Denn da wir auch beim vergifteten Tier keine Bindung von Brom an das Protoplasma nachweisen können, und selbst die schwere Vergiftung in ganz kurzer Zeit durch Chlordarreichung rückgängig zu machen ist, beziehen wir die Vergiftungserscheinungen auf den Chlormangel. Denselben auf eine andere Art so hochgradig zu erzielen, ist uns bis jetzt nicht gelungen. Selbstverständlich bedingen diese Ausführungen auch wesentlich veränderte Anschauungen über die Bromtherapie.

XVII.

Beiträge zur Theorie der Harnabsonderung.

Von

Prof. Dr. W. Lindemann, Kiew.

Als ich vor etwa sieben Jahren als selbständiger Forscher die Leitung des Laboratoriums für allgemeine Pathologie in der St. Wladimir-Universität in Kiew (Rußland) übernommen habe, war es mir vor allem daran gelegen, den Fragen, denen in den Studienjahren mein größtes Interesse gewidmet war, eine eingehendere Bearbeitung zu geben. Eine solche Frage war für mich seit Jahren die Theorie der Harnabsonderung, welcher schon meine Inauguraldissertation „Die funktionelle und anatomischen Veränderungen der Niere infolge der Harnleiterunterbindung“ gewidmet war.

Infolgedessen habe ich auch die Gelegenheit benutzt, die sich mir in den zahlreichen Mitarbeitern bot, welche mein Laboratorium aufgesucht haben, um der Lösung der grenzlosen Frage wenigstens teilweise nähertreten zu können.

Es wurden auch im Laufe dieser Jahre mehrere eingehende Untersuchungen in meinem Laboratorium angestellt und sind schon publiziert worden, andere liegen schon fertig vor, andere sind noch im Gange und da die dabei erhaltenen Resultate einstimmig für die Richtigkeit der leitenden Grundidee sprechen, so wage ich schon jetzt mit der Veröffentlichung meiner Ansichten vorzutreten, was auch einen besonderen Sinn dadurch bekommt, daß die meisten hier zitierten Arbeiten vorderhand nur in den Sitzungen der hiesigen Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft vorgetragen wurden oder nur in russischer Sprache veröffentlicht waren.

Der jetzige Zustand der Theorie der Harnabsonderung ist in den letzten Jahren schon so oft ein Gegenstand ausführlicher Besprechung gewesen und es liegen in den Arbeiten von Spiro, Köppe, Noll u. a. derartig eingehende Literaturangaben vor, daß ich auf eine

Wiederholung derselben gern verzichte und nur das Wichtigste hervorheben möchte. Das Wichtigste ist aber, daß im letzten Bande der Ergebnisse Physiologie Noll wiederum von den zwei Grundtheorien spricht, die im Laufe von etwa vierzig Jahren das Gesamtgebiet der Nierenforschung beherrschen.

Entweder Ludwig oder Heidenhain!

Ist aber eine derartige Auffassung dem jetzigen Zustande unserer Kenntnisse entsprechend? Kann die eine oder die andere Theorie alle die Einzelheiten unserer klinischen und experimentellen Erfahrungen genügend erklären?

Fast eine jede neu erscheinende Arbeit, ich brauche nur die Namen von Asher, Filehne, Gottlieb zu nennen, spricht dafür, daß weder die eine noch die andere Theorie dafür genügen. Es rechnen z. B. doch die beiden mit einer Rückresorption in dem Nierenlabyrinth, was erstens die schwierige Ausscheidungsarbeit zum Werk der Danaiden stempeln würde und zweitens durch meine vor einigen Jahren erschienenen Untersuchungen [1]), so wie auch durch die Untersuchungen meiner Schüler Dr. Gogitidse [2]) und Dr. Obniski [3]) genügend widerlegt ist.

Kann außerdem eine der vorgeschlagenen Theorien das Auftreten der Wasserdiurese erklären, bei der, wie in meinem Laboratorium oft beobachtet wurde, ein spezifisches Gewicht von 1,001 und eine entsprechende Depression auftreten kann? [4]) Wie viel Wasser soll aus dem Harne resorbiert werden, um ein sp. Gew. von 1,080 zu geben, was bei den Versuchen von Dr. Komaroff mit exzessiver Fleischfütterung nebst Wasserkarenz beobachtet wurde? Welche Theorie kann das Auftreten eines konzentrierten Harnes nach der Fettembolie der Glomeruli [5]), oder Nierenvenenstenose [6]) er-

1) Prof. W. Lindemann, Ziegl. Beitr., Bd. 37.

2) S. Gogitidse, Festschrift f. Wyssokowicz. Kiew 1907 (russisch). Zeitschr. f. Biologie, 1908.

3) M. Obniski, (im Drucke). Vorl. Mitt. in Centr. f. Physiol., 1907.

4) Solches wurde bei den Versuchen von L. Kommaroff (Eingießen von 3—4 l Wasser pro die bei Hunden, die eine stickstoffarme Nahrung bekamen), von W. Wenogradoff (Eingießen von 2,5—3 l dest. Wasser bei absoluter Karenz), so wie bei vielen Versuchen mit der Injektion hypotonischer Salzlösungen in die Vene gefunden.

5) W. Lindemann, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 42.

6) G. Schepel. Eine noch nicht abgeschlossene Untersuchung, welche darin besteht, daß bei lokaler Venenstenose oder allgemeiner Cyanose bei Hunden, Salzdiurese hervorgerufen wird. Dabei wurde Verminderung der Harnmenge nebst Steigerung der Konzentration beobachtet.

klären? Auf welche Weise kann man nach Ludwig oder nach Heidenhain das Steigen des Ureterendruckes über den Carotidendruck während der Diurese erklären.[1])

Stehen außerdem die beiden Theorien mit den Tatsachen der Histologie und der vergleichenden Anatomie im Einklange? Was haben mit den beiden schematischen Theorien, selbst mit ihren neueren Abänderungen, die komplizierten Verhältnisse in der Verteilung der Nierenkanälchen zu tun, die vor kurzem von Peter[2]) so eingehend bearbeitet worden sind. Für die sämtlichen jetzt vorhandenen Theorien wäre das simple Schema der Periode vor Henle, als man nur die Glomeruli kannte, vollständig genügend. Und wie soll man sich die Funktion eines geschlossenen Absonderungssystems ohne Glomeruli vorstellen, wie wir es im Protonephridialsysteme der Scoleciden kennen und auf welche Weise würde man dasselbe mit dem genetisch nahestehenden offenen Nephridialsystem der Articulaten und einem System mit Glomerularkapseln — dem metanephridialem System der Vertebraten verbinden?

Alles spricht dafür, daß bei sämtlichen Tieren der Grundmechanismus derselbe sein muß, und daß die Exkretion mit der Sekretion aufs nächste verwandt ist und durch dieselben Gesetze beherrscht wird Es wird wohl niemandem einfallen, die Exkretion bei den Protonephridiern auf irgend eine andere Weise als durch die spezifische Funktion der endständigen Flammenzellen der Solenocyten erklären zu wollen. Was ist aber ein Solenocyt mit seiner Wimperflamme? Haben wir nicht im Nierenepithel mit dem Bürstensaume sein vollständiges Analogon.

Es treten noch hinzu die zahlreichen Untersuchungen, welche in den letzten Jahren veröffentlicht worden sind und entschieden für die Annahme einer spezifischen Funktion des Nierenepithels sprechen, die einen vollständigen Parallelismus der bekannten Sekretionserscheinungen ausmachen.

Schon die älteren Untersuchungen von Trambusti[3]) gaben uns einen Beweis, daß die Epithelzellen der gewundenen Kanälchen, bei der durch verschiedene Mittel gesteigerten Diurese ihre Struktur verändern und durch die vor einigen Jahren erschienene Arbeit von Monti[4]), welcher als ruhende Drüse die Niere der winterschlafenden Murmeltiere als Untersuchungsobjekt wählte und mit dem Or-

1) M. Obniski, (Im Druck.) Vorl. Mitt. in Centr. f. Physiol. 1907.
2) Peter, Anat. Anz. 1907.
3) Trambusti, Centralbl. für Allg. Path., Bd. X.
4) Monti, Verh. der anat. Ges., XIV. Vers. in Paris 1900.

gane des wachenden Tieres verglich, sind diese strukturellen Veränderungen in der Tat zum morphologischen Substrate der Harnabsonderung geworden.

Das Wichtigste ist dabei ein Auftreten von spezifischen Granulationen im Protoplasma der Zelle und das Verschwinden der basalen Strichelung im ruhenden Zustande. Die spezifischen Granulationen waren auch von allen morphologisch geschulten Forschern hervorgehoben, welche sich in der letzten Zeit mit der Ausscheidung von körperfremden Stoffen aus dem Körper befaßt haben. Diese Granulationen verwandeln sich nämlich in die exkretorischen Vacuolen, welche von Gurwitsch [1]) zuerst beschrieben worden sind, und welche auch ich mit meinen Mitarbeitern bei sämtlichen, in dieser Hinsicht untersuchten Ausscheidungen von fremden Stoffen fand. Das Wichtigste dabei ist aber, daß nicht nur kristalloide Fremdstoffe zur Bildung solcher Vacuolen führen, sondern auch colloide Substanzen, welche auf osmotischem Wege in die Zelle gar nicht eindringen können.

So haben wir nicht nur eine excessive Vacuolisation des Epithels der gewundenen Kanälchen und der weiten Henleschen Röhren bei der Salzdiurese gefunden (Nowaczek) [2]), sondern auch in der weit schöneren Art bei den Tieren, welchen in die Blutbahn Gelatinelösung eingespritzt war. Da bei der Van Giesonschen Färbung die Gelatine einen dunkelvioletten Ton annimmt und sich scharf von dem gelblichen Protoplasma hervorhebt, kann man die Bildung der sekretorischen Vacuolen Schritt für Schritt leicht verfolgen (Gawriloff [3]) und wenn man die dabei erhaltenen Bilder mit den Abbildungen von Gurwitsch, Ribert, Monti n. a. vergleicht, so kann kein Zweifel mehr bestehen, daß in den sekretorischen Granulationen wir einen Mechanismus haben, welcher die harnfähigen Substanzen aus dem Blute aufnimmt und in der Niere aufspeichert. Was wird aus diesen aufgespeicherten Substanzen weiter? Wir sahen schon, daß auf einer gewissen Stufe der weiteren Entwicklung die Granula zu Vacuolen werden, welche die aufgenommene Substanz in konzentrierter Lösung enthalten. Diese Vacuolen werden danach durch den Bürstensaum der Zelle durchgepreßt, wo auch auf kleine Tröpfchen verteilt, sie manchmal aufgefunden werden können. Durch welche Kräfte dieses Durchpressen stattfindet, ist

1) Gurwitsch, Pflügers Archiv, Bd. 91.

2) Nowaczek, Über die maximale Arbeitsfähigkeit der Niere. J. D. Kiew 1907.

3) P. Gawriloff, Über die Ausscheidung der Gelatine durch die Nieren. J. D. Kiew 1903.

vor der Hand schwer zu sagen, aber einen gewissen Hinweis auf den möglichen Mechanismus konnte man vielleicht in dem Auftreten der basalen Strichelung in der funktionell tätigen Nierenzelle finden (Mónti). Diese Strichelung, welche besonders schön in den Nephridien der Anneliden ausgesprochen ist, wurde schon von mehreren Histologen mit den kontraktilen Organellen der Protisten, den Myonemen verglichen, und es läßt sich in der Tat denken, daß ein solches polar angeordnetes kontraktiles System aufs beste für den vermeintlichen Zweck entsprechen würde. Daß eine aktive Zelltätigkeit in der Tat für das Bestehen der Harnabsonderung nötig ist, kann vielleicht eine Arbeit von meinem Assistenten Dr. K. Miram [1]) zeigen, welcher bei der Einführung von Chinin in die Nierenarterie an der operierten Seite eine viel schwächere Diurese fand, obgleich die Ausscheidung der Farbstoffe dabei nur wenig verändert war. Da wir im Chinin ein ausgesprochenes Protoplasmagift kennen, so ist vielleicht möglich, daß bei der Vergiftung in erster Reihe die motorischen Vorrichtungen der Zelle leiden. Da aber diese Tatsachen, denen ich noch ein Sinken der Diurese bei Hunden, denen eine große Menge Alkohol intravenös eingeführt war (Januszkiewicz) [2]) hinzufügen kann, noch nicht entgültig festgestellt sind, so gehe ich zu einer anderen Reihe der Beweise der Drüsennatur der Niere über, nämlich zu dem Sekretionsdrucke der Niere. Es galt als ein Hauptbeweis gegen die Drüsennatur der Niere, daß der Ureterendruck in keinem Falle den gleichzeitigen arteriellen Druck erreichen kann und also für eine Filtration ein gewisser Überdruck übrig bleibt.

Aber schon die bekannten Untersuchungen von Gottlieb und Magnus [3]) haben in mir einen Zweifel an der Richtigkeit dieser Tatsache erhoben, und wirklich hat eine eingehendere Untersuchung von Dr. M. Obniski [4]) gezeigt, daß es Bedingungen geben kann (excessive Salzdiurese bei niedrigem arteriellen Drucke) bei denen der Ureterendruck bedeutend höher als der arterielle werden kann. Wird aber die Niere durch vorübergehende Arterienligatur oder Chromsäurevergiftung geschädigt, so gelingt es in keinem Falle, solches Verhalten der Drucknerven hervorzurufen.

1) K. Miram, Über die direkte Wirkung d. Chinins auf die Niere. Festschrift für Wyssokowicz 1907.

2) A. Januszkiewicz, Eine noch nicht abgeschlossene Untersuchung über Alkoholdiurese. Es ergab sich, daß Alkohol die Diurese bedeutend hemmen kann.

3) Gottlieb und Magnus, Arch. exp. Path., Bd. 45.

4) M. Obniski. Centr. f. Phys. 1907.

Schon diese Tatsache allein würde genügen, um jede Rückresorption, sowie auch jede Filtration als Grundbedingungen der Nierenfunktion in Abrede zu stellen, aber es liegen auch andere Beweise dafür vor.

Schon vor einigen Jahren habe ich selbst gezeigt, daß die an der toten Niere so leicht ausführbare Injektion der Nierenkanälchen am lebenden Tiere mißlingt, daß nur unter den speziellen Bedingungen einer Nierendekapsulation einzelne Teile der Niere mit Öl gefüllt werden können und daß die vermeintliche Rückresorption bei excessivem Drucke in dem Harnleiter auf ein Bersten des perivaskularen Gewebes der Nierenkelche zurückzuführen ist.[1]) Da aber ich selbst im Anfange meiner wissenschaftlichen Tätigkeit einen Unterschied in der Zusammensetzung des Harnes, je nach dem Gegendrucke für den Harnstoffgehalt zu finden glaubte, so habe ich Herrn Gogitidse[2]) vorgeschlagen, das Verhältnis bei besserer Methodik, welche in der Tat einen konstanten Gegendruck zu erhalten erlaubte, wieder eingehend zu untersuchen. Das Endergebnis war, daß bei gesteigerter Diurese (bei der normalen sind die gewonnenen Harnmengen so klein, daß sie keine genügende Untersuchung erlauben) die Zusammensetzung des Harnes (Harnstoffgehalt, NaCl-Gehalt, molekulare Depression) fast unverändert blieb. Das spricht also auch gegen eine Annahme der Rückresorption und kann als Beweis für die Annahme dienen, daß der ausgeschiedene Harn in den Nierenkanälchen fast unverändert bleibt. Das Wasser muß größtenteils ganz wie in den anderen Drüsen auch in der Niere von den spezifischen Drüsenzellen secerniert werden. Um der Entscheidung dieser hochwichtigen Frage näher zu treten, habe ich zweierlei Wege eingeschlagen. Erstens lies ich Herrn Dr. L. Komaroff[3]) die Nierenhypertrophie an Hunden untersuchen, welche nach einer einseitigen Nephrektomie eine bestimmte Kost bekamen, wodurch der Harn in entgegengesetzter Richtung aufs äußerste verändert war. Eine Reihe von Hunden bekam sehr große Mengen Fleisch und gar kein Wasser und eine andere Reihe nur eine kleine Menge Hafergrütze und 3 bis 5 l Wasser durch die Schlundsonde täglich. Nach einigen Monaten wurden die Tiere getötet und die hypertrophischen Nieren mit den entsprechenden normalen verglichen. Die Messungen, die noch nicht gänzlich abgeschlossen sind, haben gezeigt, daß gerade bei den Tieren, welche kleine Mengen äußerst konzentrierten Harnes während der Beobachtungszeit absonderten, eine Glomerularhypertrophie

1) l. c. S. 195. — 2) l. c. S. 195. — 3) l. c. S. 195.

zu finden war. Ohne auf die sehr wichtigen Ergebnisse anderer Messungen einzugehen, muß ich dabei noch hervorheben, daß bei den Tieren anderer Serien auf die erwähnte Weise der Harn während mehrerer Monate bei einer Konzentration gehalten war, die 1005 nicht überstieg, wobei die Tiere vollständig gesund blieben, obgleich sie mehrere Liter Harn täglich absonderten. Die Niere ist also einer gesteigerten Wassersekretion sofort gewachsen und muß also Vorrichtungen für dieselbe enthalten. Diese Vorrichtungen näher zu untersuchen, wurde Herrn Dr. W. Winogradoff [1]) anvertraut, welcher die Bedeutungen der Diurese nach Einführung der hypotonischen Lösungen in die Vene feststellte, sowie auch Herrn Dr. J. Nowaczek [2]), welcher das Verhalten bei excessiver Salzdiurese (1/3 der Gesamtblutmenge von NaCl-Lösung (10 Prozent) in die Vene) untersuchte. Das Wichtigste, was bei diesen Untersuchungen festgestellt wurde, bestand einerseits darin, daß die Wasserdiurese an ein bestimmtes Minimum der kristalloiden Stoffen im Blute gebunden ist, weswegen bei Tieren, welche durch mehrtägiges Einführen von großen Mengen destillierten Wassers in den Magen nebst absoluter Karenz möglichst salzarm gemacht wurden, dieselbe entweder gar nicht auftrat, oder nur sehr schwach ausgesprochen war, andererseits in dem Feststellen einer Ermüdbarkeit der Niere, wegen der die Salzdiurese nach ihrem Abklingen durch Injektion von isotonischen Salzlösungen nicht mehr hervorzurufen war, trotz der Überladung des Blutes mit harnfähigen Substanzen und hohem arteriellen Drucke. Außerdem wurde von den beiden letztgenannten Autoren festgestellt, daß bei pathologisch veränderten Nieren, weder die Wasser- noch die Salzdiurese beobachtet wird (Chromniere, Hydronephrose, Staupenephritis). Also auch ein Beweis für die Unentbehrlichkeit der Nierenepithelien für das Auftreten der Diurese.

Was haben aber die Nierenglomeruli mit der Harnabsonderung zu tun? Sind sie für das Auftreten der Diurese ebenso unentbehrlich? Einen Versuch zur Entscheidung dieser Frage habe ich schon vor einigen Jahren in meiner Abeit über die Ausschaltung der Nierenglomeruli gemacht, welche beweisen sollte, daß unter gewissen Bedingungen (bei Fettembolie) auch bei Säugetieren die Funktion der Glomeruli ausgeschaltet werden kann, wobei ganz wie in dem bekannten Nußbaumschen Versuche beim Frosche die Harnsekretion

1) W. Winogradoff. Der Mechanismus der Wasserdiurese. J. D. Eine soeben abgeschlossene Arbeit.

2) l. c. S. 197 Note 2).

zwar vermindert, aber nicht vollständig sistiert wird [1]). Die originelle Versuchsanordnung von Nußbaum wurde auch in meinem Laboratorium wiederholt zur Entscheidung vieler Fragen (z. B. der Stelle der Gelatineausscheidung) mit bestem Erfolge angewendet. Wenn man diese Versuchsergebnisse mit dem obenerwähnten Ausbleiben der Diurese bei den mit Chromsäure vergifteten Tieren zusammenstellt, bei welchem Eingriffe die Glomeruli nur sehr wenig verändert werden, so ergibt sich, daß ihre Bedeutung bei der Harnabsonderung nur von sekundärem Werte sein kann.

Ein Wink auf eine bestimmte Funktion derselben, wurde aber durch die Ergebnisse der Messungen von Herrn Dr. Komaroff [2]) gegeben, welche eine Hypertrophie der Glomeruli infolge der Mehrausscheidung von festen Substanzen feststellten. Also nicht die gesteigerte Wasserausscheidung, sondern im Gegenteil die Steigerung der Konzentration des Harnes ruft eine Vergrößerung der Glomeruli hervor. Es müssen demzufolge bei derartigen Bedingungen Verhältnisse auftreten, die zur Blähung der Glomeruli führen. Da an eine Filtration dabei kaum zu denken ist, so lag der Gedanke nahe, daß osmotische Kräfte hier ins Spiel kommen. In der Tat, wenn wir annehmen werden, daß auf irgend eine Weise im Kapselraume sich konzentrierter Harn ansammelt und die Gefäßschlingen der Glomeruli, als mit semipermeabeler Membran bedeckter Flüssigkeitsbehälter mit einem hypotonischen Inhalte in denselben versenkt sind, so muß, wie leicht begreiflich, die Menge des Kapselinhaltes so lange wachsen, bis seine osmotische Spannung derjenigen des Blutes gleich wird. Ist diese Hypothese richtig, so muß erstens im bestimmten Momente der Harnabsonderung eine Rückströmung aus den gewundenen Kanälchen in die leeren Glomeruli stattfinden und zweitens muß den Vorgang der Harnsekretion diskontinuierlich sein, d. h. in jedem Abschnitte müssen die Perioden der Arbeit mit denjenigen der Ruhe abwechseln. Was die erste Forderung anbetrifft, so sprechen dafür schon die längst bekannten Befunde (z. B. von Lawdowsky [3]), Henschen [4]), Sobieranski [5]) u. a.), welche bei Farbstoffausscheidung auch die Glomeruli gefärbt fanden, wenn die Diurese gesteigert war. Meinerseits kann ich diesen Befunden noch analoge Bilder bei den ersten Stadien der Hydronephrose (vgl. meine oben-

1) W. Lindemann, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 42.
2) l. c. S. 195 Note 4).
3) Lawdowsky. Lehrbuch der mikroskopischen Anatomie.
4) Henschen cit. v. Grützner, Pflügers Archiv, Bd. 24.
5) Sobieranski, Archiv f. exp. Path., Bd. 35.

erwähnte Dissertation) hinzufügen. Da man aber dabei auch an die Ausscheidung durch die Glomeruli wohl denken kann, wie es auch seitens der genannten Autoren geschah, so habe ich vor einigen Monaten [1]) Versuche angestellt, welche einen besseren Beweis für die Existenz eines rückläufigen Stromes geben.

Da die Harnkanälchen sehr lange kapillare Röhren darstellen, so muß, falls unsere Annahme richtig ist, wegen des kapillaren Widerstandes die Erweiterung des Kanälchenlumens im Anfange der gesteigerten Diurese auch im Sinne des Stromes sich verbreiten, also die Reihenfolge gewundene Kanälchen — Glomerularkapsel — Schleife durchlaufen. Die Messungen, welche ich an Hundenieren, deren Ureter durch ein Quecksilbermanometer abgesperrt war, verschiedene Zeit nach dem Einspritzen von 4 Proz. NaCl-Lösung in die Vene vorgenommen habe, haben es in der Tat bewiesen, wie es aus der folgenden kleinen Tabelle zu sehen ist [2]).

Daß unter pathologischen Bedingungen eine solche Rückströmung in Glomeruli stattfindet, wird durch einen Befund, den vor kurzem Herr Dr. Schepel in meinem Laboratorium gemacht hat, endgültig bewiesen. Er fand nämlich, daß bei Stenose der Nierenvene, die infolge der Operation geschädigten Zellen der gewundenen Harnkanälchen in den Glomerularkapseln zu finden sind.

Solch ein Rückströmen aus dem Gebiete der gewundenen Kanälchen I. Ordnung den Glomeruli zu, ist außerdem schon aus der Betrachtung der anatomischen Verhältnisse zu ziehen. Liegen doch die engsten Stellen des Nierenlabyrinthes — die Henleschen Schleifen radiär angeordnet in der Grenzschicht der Niere, wo wir den höchsten Gewebedruck zu erwarten haben, da hier die Linien des

1) Prof. W. Lindemann. Über die akute Dehnung der Niere. Festschrift f. Prof. W. Wyssokowicz 1907. Kiew.

2) Tabelle.

Das Diameter vor dem Versuche (an der anderen exstirpierten Niere gemessen) ist gleich 100 gesetzt.

Dauer der Diurese	Kanälchen I. Ord.		Golemruli
	Ges. Diam.	Lumen	
2'	122,7	162	98,9
1,5'	121,9	104,1	103,4
2'	149,8	197,1	97,4
6'	127,6	98,9	110,9
17'	149,6	164,4	133,2
47'	160,6	312,0	163,1
57'	162,5	516,0	171,0

elastischen Widerstandes (Normale zur Nierenoberfläche) sich mit den Linien der Verteilung des Blutdruckes der Arterien arcuatae aufs innigste durchflechten. Ist es wirklich dem so, so muß der Druck in den Nierenglomeruli solange anwachsen, bis er dem Gewebsdrucke in der Grenzschicht gewachsen ist. Das hängt wieder erstens von der Höhe des Blutdruckes und zweitens von dem Widerstande der Nierenperipherie ab. Wächst der Blutdruck den Arteriae arcuatae, oder sinkt die Elastizität des Nierengewebes z. B. bei der interstitiellen Entzündung, so müssen die Glomeruli sich stärker aufblähen und der Harn der unteren Abschnitte muß durch größere Mengen Wasser verdünnt werden. Sehr groß aber kann diese Menge sicher nicht sein, da bei dem geringen Lumen der Bowmanschen Kapseln schon sehr bald ein osmotisches Gleichgewicht sich einstellen muß.

Auf diese Weise läßt sich demnach leicht erklären, warum bei der excessiven Salzdiurese der Harn die mittleren Konzentrationen nicht übersteigt (Dr. Nowaczek [1]) fand $\Delta = -0{,}5 - 1{,}5^0$) warum bei gesteigertem Gegendrucke der Harn in seiner Zusammensetzung nur wenig verändert wird, so wie anderseits die Tatsache, daß eine jede Operation, welche die Kontinuität des Nierengewebes aufhebt, eine, wenn auch geringe, Verdünnung des Harnes zur Folge hat, wie ich es schon in meiner Arbeit über die Resorption in der Niere [2]) hervorgehoben habe. Auf diese Weise ist also das Ergebnis des Riebertschen Versuches (Exstirpation der Medullarsubstanz der Niere) des anatomischen Schnittes und der Dekapsulation der Niere zu erklären. Was den letztgenannten Eingriff anbetrifft, so hat soeben Herr Dr. Rosoff in meinem Laboratorium eine Untersuchung beendigt, welche die Richtigkeit dieser Tatsache sicher feststellt.

An Beweisen für den zweiten Punkt unserer Hypothese — die alternierende Funktion einzelner Nierenabschnitte, so wie der beiden Nieren im allgemeinen — wird es auch nicht fehlen. In den sämtlichen Versuchen von DDr. Nowaczek, Winogradoff, Gogitidse, Januszkiewicz und Rosoff konnten wir feststellen, daß die Funktion der beiden Nieren bei akuten Versuchen (Ureterenkanülen) immer verschieden ist, daß also die von den Urologen angenommene Casper-Richtersche Regel wenigstens für Hunde nicht richtig ist. Daß es auch für längere Beobachtungsperioden so sein kann, beweist aufs beste die von Dr. Czerniachowski in meinem Laboratorium ausgeführte Operation mit der Längsspaltung der Harnblase

1) l. c. S. 197 Note 2).
2) l. c. S. 195 Note 1).

beim Hunde, welche das Aufsammeln des Harnes aus einer jeden Niere einzeln während beliebiger Zeit ermöglicht. Aus denselben Versuchen ist weiter nicht schwer zu sehen, daß auch während der kurzen Zeit des akuten Experimentes die Konzentration des Harnes unabhängig in jeder Niere sich mehrfach ändert, was am leichtesten verstanden werden kann, wenn wir ein Abwechseln der Tätigkeit einzelner Nierenabschnitte annehmen. Dafür spricht auch die Tatsache, daß bei der Ölinjektion in den Harnleiter einer lebenden dekapsulierten Niere nur einzelne Abschnitte (den einzelnen Öffnungen der Area cribrosa der Nierenpapille entsprechend) sich füllen — eben diejenigen, welche im Moment der Injektion leer waren. Auch die Bilder, welche man in den Nieren der Tieren findet, welche nach der Injektion größerer Mengen von Indigokarmin sofort getötet waren, sprechen für unsere Annahme. Es wird eben niemals eine gleichmäßige Verteilung des Farbstoffes durch die ganze Rinde beobachtet, sondern es werden immer stark gefärbte Abschnitte neben den schwach gefärbten gefunden. Auch die pathologischen Veränderungen bei Vergiftungen lassen ein solches ungleichmäßiges Verteilen unschwer feststellen.

Alle diese Tatsachen, die ich hier in aller Kürze angegeben habe, lassen sich meistens mit keiner bis jetzt aufgestellten Harnabsonderungstheorie vereinigen, und wenn auch für einige derselben noch weitere Beweise zu wünschen sind, und noch manche Arbeit in der eingeschlagenen Richtung bevorsteht, so ist es vielleicht dennoch von gewissem Werte auf Grund des schon bis jetzt Erreichten eine Hypothese über den Mechanismus der Harnabsonderung aufzustellen, welche wenigstens den Wert einer Arbeitshypothese haben könnte. Solch eine Hypothese würde nun die folgende sein.

Die Harnabsonderung beginnt durch das Auftreten von Tonoplasten im Protoplasma der Epithelzelle der gewundenen Kanälchen, welche durch Ansammeln konzentrierter Lösungen der harnfähigen Substanzen zu ansehnlichen Vacuolen werden, wobei auch eine Veränderung der chemischen Zusammensetzung der Tonoplastensubstanz selbst wahrscheinlich ist. Solche Vacuolen, deren Hülle die veränderten Tonoplasten bilden, werden dann durch kontraktile Tätigkeit des bestimmt angeordneten Protoplasmas (Basalstrichelung) durch den cuticularen Bürstensaum durchgepreßt, wobei die aus der veränderten Tonoplastensubstanz bestehende Hülle meistens abgestreift wird.[1]) Die auf diese Weise in das Lumen ergossene Flüssigkeit

1) Nur bei sehr stürmischer Diurese, also unter pathologischen Bedingungen, kann es dazu kommen, daß die Hülle beibehalten wird, wobei der Bürstensaum

findet nun in der Richtung der Nierenpapille einen Widerstand, welcher aus dem Capillarwiderstande der langen Ableitungsröhren und zweitens aus dem Gewebedrucke der Zwischenschicht sich zusammensetzt. In der Richtung der Nierenkapsel ist dieser Widerstand viel geringer, weil erstens die Röhrchen um vieles kürzer sind und das umgebende Gewebe nachgiebiger. Deswegen muß der Inhalt in erster Reihe die Glomerularkapseln anfüllen, in denen er aber von dem Blutstrome nur durch eine semipermeabele Membran abgegrenzt ist. Es müssen sich also sofort ergiebige Diffusionserscheinungen einstellen, welche um so schneller ablaufen, je größer die durch die Glomeruli fließende Blutmenge ist. Sie dauern solange bis die osmotische Spannung des Inhaltes derjenigen des Blutes gleich wird. Dadurch wird aber die Menge des Inhaltes und dessen Druck auf die Wandungen so groß, daß er den Widerstand der unterhalb der gewundenen Kanälchen liegenden Abschnitte überwindet und deren Inhalt herauspreßt. Besteht dieser Inhalt aus wasserreicheren Lösungen, als die im Glomerulus entstandene, dem Blute isotonische Lösung ist, so kann der Harn auch hypotonisch werden. Da bei der großen Menge des durchströmenden Blutes die osmotische Ausgleichung sich sehr schnell einstellen muß, so ist es leicht verständlich, daß der Kanälcheninhalt nur unter besonders günstigen Bedingungen (vgl. oben) in den Glomeruli angetroffen wird. Wird aber die osmotische Spannung derjenigen des Blutes gleich, so wird damit ein Gleichgewicht erreicht, wobei die Glomerularkapseln und die Kanälchen ad maximum erweitert erscheinen. In diesem Zustande finden wir auch die meisten Abschnitte einer funktionierenden Niere. Da aber der Gewebedruck im halbflüssigen Medium auf das Gebiet mit abgeklungener Sekretionstätigkeit von den benachbarten Teilen her fortgepflanzt wird, so werden die gefüllten Abschnitte nach und nach wieder zusammengepreßt und es werden auf diese Weise die Anfangsstadien wiederhergestellt. In diesem Bilde ist nur noch eines hineinzufügen, nämlich die Abwesenheit nicht nur der Resorption, sondern auch jeglicher osmotischer Erscheinungen in dem secernierenden Gebiete des Nierenlabyrinthes, was aus der Unabhängigkeit der Harnzusammensetzung von dem Gegendrucke zu folgern ist. In dieser Hinsicht ist die Annahme von Köppe [1]) recht plausibel, der die Existenz einer lipoiden

berstet. Dann finden wir das Lumen des Kanälchens mit einzelnen einander anliegenden großen Blasen erfüllt, was auch Herr Nowaczek bei der Salzdiurese und Herr Winogradoff bei der Wasserdiurese beobachtet haben.

1) Köppe, Handbuch d. Urologie von Frisch und Zuckerkandl, Bd. 1.

Schicht am Bürstensaume für möglich hält, wofür auch z. B. die Verteilung der Lipoidsubstanzen in der Katzenniere sprechen würde. Das Wesentliche in der Harnbereitung ist also die sekretorische Protoplasmafunktion, welche aber im Gegensatze zu den anderen Drüsen hypertonische Sekrete liefert, wodurch für ein Eingreifen osmotischer Kräfte die Möglichkeit gegeben wird, welche als treibende Kraft bei der Exkretion dienen und das osmotische Gleichgewicht im Organismus aufrecht erhalten.

Hiermit mein Abhandlung endigend, wage ich die Hoffnung auszusprechen, daß auf die vorgeschlagene Weise noch manche physiologische und pathologische Einzelheit im Prozesse der Harnabsonderung erklärt werden kann, in welcher Richtung auch weitere Arbeiten schon ausgeführt werden.

Kiew, den 27. April 1908.

XVIII.

(Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.)

Über den Einfluß der chronischen Digitalisbehandlung auf das normale und pathologische Herz.

Von

M. Cloetta.

(Mit 1 Abbildung und 4 Curven.)

Die im nachstehenden mitgeteilten Resultate sind hervorgegangen aus mehrjährigen systematischen Untersuchungen über die Veränderungen, die das Herz und teilweise auch die Gefäße unter normalen und pathologischen Zuständen durch die kontinuierliche Digitalisbehandlung erfahren. Die Experimente wurden unternommen ursprünglich in der Hoffnung durch die kontinuierliche Digitalisbehandlung einen Zustand chronisch-erhöhten Blutdruckes herbeizuführen und die durch diesen bedingten sekundären anatomischen und funktionellen Veränderungen zu studieren. Es liegen leider über diese Vorgänge noch keine eingehenderen Versuche vor mit Ausnahme derer von Hare und Coplin, welche durch chronische Digitalisbehandlung bei jungen Guineaschweinen Herzhypertrophie erzielten; leider konnte ich ihre Angaben wegen Unzugänglichkeit des Originals nicht genauer nachprüfen und will daher gleich mit der Darstellung meiner Versuche beginnen.

Als Versuchstiere dienten ausschließlich Kaninchen; der genauen Dosierung halber wurde das Medikament nur subkutan verabreicht; als Präparat benützte ich ein durch Bleifällung gereinigtes und gleichmäßig eingestelltes Infus und Digalen. Alle Versuche wurden mit jüngeren Tieren im Alter von 5—6 Monaten und ca. 2000 g Gewicht begonnen; ferner wurde auf möglichste Gleichartigkeit der Rasse und Provenienz der Tiere Gewicht gelegt und zu diesem Zweck Verträge mit grösseren Kaninchenzüchtern abgeschlossen.

I. Einfluß chronischer Digitalisbehandlung auf normale Tiere.

Entsprechend der ursprünglichen Absicht durch die kontinuierliche Behandlung eine bleibende Blutdrucksteigerung hervorzurufen, mußten, da allmählich eine geringe Angewöhnung einzutreten schien, auch langsam die Dosen erhöht werden. Es wurde begonnen durchschnittlich mit einen Jnfus entsprechend 0,05 g fol. Digital. oder 1/2 ccm Digalenlösung. Die Injektionen wurden täglich vorgenommen und im Verlauf der einzelnen Behandlungen die Dosen im Maximum gesteigert bis zu 0,75 fol. Digital. und 12 ccm Digalen. Ein Unterschied, um dies hier gleich vorwegzunehmen, zwischen den beiden Präparaten in der Wirkung konnte nicht festgestellt werden. Da aber bei einigen Tieren nach den Infusen Abszesse auftraten, wurde dieses Präparat im Gebrauch mehr eingeschränkt. Eine Anzahl Tiere ist an intercurrenten Krankheiten, wie dies ja immer vorkommt, zu Grunde gegangen; im allgemeinen vertrugen die Tiere die Behandlung recht gut und nahmen während derselben bis zu 100 Proz. an Gewicht zu; die Dauer der Behandlung war eine sehr verschiedene, einige Monate bis zu mehr als 2 Jahren.

Zunächst wünschte ich festzustellen ob durch die chronische Digitaliszufuhr bei allmählicher Steigerung sich eine Veränderung der Pulsfrequenz ergebe. Es wurde der Puls vor der Behandlung gezählt und dann alle 14 Tage im Verlauf derselben. Eine wesentliche Veränderung konnte nicht festgestellt werden, wofür folgende 3 Beispiele genügen mögen.

Kaninchen I. 2. Puls 240. Vom 30. V. 05 an täglich injiziert, die Dosis dabei im Verlauf von 13 Monaten von 0,05 g folia auf 0,5 g gesteigert; während dieser Zeit schwankte die Pulsfrequenz zwischen: 200—190—220—215—225 u. s. w. Die Tätigkeit war stets regelmäßig, Gewichtszunahme von 1900 g—4100 g.

Kaninchen I. 3. Puls 230. Vom 2. VI. 05 an täglich eingespritzt beginnend mit 1/2 ccm Digalen, sich steigernd in 12 Monaten auf 8 ccm. Pulszahlen: 220—212—230—225 u. s. w. Gewichtszunahme 1401 g.

Kaninchen I. 4. Puls 210. Vom 30. V. 05. an eingespritzt während 15 Monaten beginnt mit 1/2 ccm Digalen bis zu 7 ccm steigend. Pulszahlen: 228—212—240—226 u. s. w. Gewichtszunahme 2400 g.

Es ergibt sich aus diesen Versuchen, daß die Kaninchen keine große Neigung zur Kumulativwirkung haben und daß ferner eine leichte Angewöhnung eintritt, denn die Schlußdosen am Anfang eingespritzt rufen deutliche allgemeine Störungen hervor. Diese Angewöhnungsmöglichkeit ist schon von v. d. Heiden [1]) als wahrschein-

1) Van d. Heiden, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 19.

lich hingestellt worden und ich zweifle nicht, daß er dieselbe in noch größerem Umfange festgestellt hätte, wenn er seine Versuche länger als nur einen Monat ausgedehnt hätte. Bei plötzlichem Unterbruch der Injektionen habe ich dagegen nie Abstinenzerscheinungen irgendwelcher Art auftreten sehen; zu einem Bedürfnis scheint das Medikament bei diesen normalen Tieren nicht zu werden.

Gehe ich nun zum Hauptgegenstand, der Beeinflussung der anatomischen Verhältnisse des Herzens durch die chronische Digitalisbehandlung über, so mußte zuerst ein Vergleichswert als Basis geschaffen sein; als solcher konnte nur das Herzgewicht praktisch in Betracht kommen. Ich habe nun im Gegensatz zu dem namentlich beim Menschen [1]) geübten Verfahren des Gesondertwiegens der verschiedenen Herzabschnitte stets nur das Totalgewicht in Betracht gezogen, weil bei der Zerlegung des kleinen Herzens geringe Fehler schon erhebliche Verschiebungen bedingen und jene umso leichter passieren konnten, wenn die Herzen durch die Funktionsprüfung in vivo ungleichmäßig gedehnt worden waren, ferner macht sich bei so kleinen Bruchteilen auch der wechselnde Grad von Feuchtigkeit und Blutgehalt recht störend geltend. Als ständige Normalgröße hat man die Beziehung des Herzgewichtes zu 1000 g Körpergewicht z. B. Tangl [2]) u. A. aufgestellt oder auch den Quotienten $\frac{\text{R + L-Niere}}{\text{Herz}}$ von Israel & Grawitz [3]) u. A. Für die erstere Größe wurde von Tangl die Zahl 2,67 als Norm aufgestellt und für den Nieren-Herz Quotienten 2,71. Romberg und Hasenfeld [4]) fanden bei ihren Versuchen für das Verhältnis Herz: Körpergewicht die Zahl 2,38, also nicht ganz übereinstimmend mit Tangl. Es ist ja nun sehr naheliegend, daß Kaninchen verschiedener Rasse und Fütterung Differenzen aufweisen in bezug auf das Proportionalgewicht, eine Annahme die durch die Untersuchungen von Grober [5]) bestätigt wurde, indem das Proportionalgewicht für Stallkaninchen 2,4 betrug, für wilde Kaninchen dagegen 2,76. Ich habe daher an dem für mich in Betracht kommenden Tiermaterial durch eigene Wägungen einen Vergleichswert möglichster Genauigkeit schaffen wollen und deshalb bei 30 Tieren das Proportionalgewicht des Herzens, sowie

1) W. Müller, Die Maßverhältnisse des menschl. Herzens; Hamburg und Leipzig 1893.

2) Tangl, Virchows Archiv Bd. 116.

3) Grawitz & Israel, Virchows Archiv Bd. 77.

4) Romberg & Hasenfeld, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 39.

5) Grober, D. Archiv f. klin. Med. Bd. 91.

auch den Nieren-Herzquotienten bestimmt. Die erstere Zahl war 2,6 also genau übereinstimmend mit der von Tangl gefundenen und in der Mitte zwischen den Groberschen Werten, die andere Zahl betrug 2,4, sodaß also das Herz meiner Tiere im Verhältnis zu den Nieren etwas schwerer war als z. B. bei Tangl. Immerhin erschien nun durch diese Feststellungen eine genügend genaue Basis geschaffen, um auch kleinere Unterschiede im Herzgewicht, die unter der chronischen Digitalisbehandlung sich entwickeln würden, fassen zu können. Ich gehe daher gleich zur Darlegung der erhaltenen Resultate über, die in der folgenden Tabelle kurz zusammengestellt sind.

Tier-No.	Schluß-gewicht der Tiere	Absolut. Herz-gewicht	Herzgew. auf 1000 Kpgewicht	$\frac{R+L\,Niere}{Herz}$	Dauer der Behandlung	Maximum der Dosen
b	4100 g	9,06	2,2	1,9	14 Monate	8 ccm Digalen
f	4000 „	9,20	2,3	2,3	14 „	8 „ „
g	3400 „	7,84	2,3	2,0	26 „	8 „ „
c	3700 „	9,15	2,5	2,2	14 „	0,5 g folia
e	3700 „	9,42	2,6	1,8	12 „	8 ccm Digalen
d	3300 „	7,71	2,3	2,4	12 „	0,6 g folia
a	3900 „	7,65	2,2	2,6	26 „	7 ccm Digalen
h	2300 „	7,33	3,1	2,3	6 „	3 „ „
6. V.	2500 „	5,01	2,0	3,0	2½ „	0,3 g folia
6. VI.	4100 „	8,42	2,0	2,8	7 „	12 „ „
6. VIII.	4200 „	9,40	2,2	2,0	7 „	12 „ „
Mittel	3560 g	8,19	2,3	2,3	16 Monate	

Es ergibt sich aus den erhaltenen Mittelwerten eine ziemliche Uebereinstimmung mit den Normalwerten, sowohl in bezug auf das Proportionalgewicht des Herzens als auch für den Nieren-Herz-Quotienten. Im allgemeinen erscheint das Herz sogar etwas leichter als dem Normalgewicht (2,6 und 2,4) entspricht, was sich aber wohl einfach aus dem längeren Stallaufenthalt ergibt. Die kontinuierliche Digitalisbehandlung hat somit absolut keinen Einfluß auf die Herzgröße gehabt.

Noch wichtiger als die Größenverhältnisse erscheint mir aber die Funktionstüchtigkeit des Herzens; darüber geben uns die anatomischen Maße keine Auskunft; es war also festzustellen, wie sich das behandelte Herz funktionell erhöhten Ansprüchen gegenüber verhalte im Vergleich zum Nichtbehandelten. Für diese Prüfung habe ich die Versuchsanordnung von Hasenfeld und Romberg[1]) gewählt, die darin besteht, daß die Leistungsfähigkeit des Herzens bei 1stündiger Kompression der Aorta thoracica nach Rippenresek-

1) Hasenfeld & Romberg l. c.

tion bei künstlicher Atmung geprüft wird. Ueber die Technik der Operation verweise ich auf die genannten Autoren. Rothberger[1]) hat allerdings gegen diese Art des Vorgehens große Bedenken erhoben; soweit sie die Curarisierung betreffen, stimme ich bei; im übrigen gibt aber die Methode sehr gute Resultate, wenn die Tiere mit Urethan und etwas Morphium narkotisiert sind; ich habe nie ein Tier während des Versuchs an Lungenödem verloren und auch bei der Sektion nichts Derartiges gefunden. Allerdings hatte ich auch einige Todesfälle während des Versuches unter den kostbaren Tieren zu beklagen, die aber durch Blutungen aus dem Lungengewebe infolge kleiner Verletzungen bedingt waren.

Obwohl schon von Hasenfeld und Romberg ein größeres Vergleichsmaterial vorhanden war, habe ich doch 3 Versuche an Normaltieren unserer Sorte ausgeführt, weil eben doch viel von den Einzelheiten der Technik abhängt. Die dabei erhaltenen Druckzuwachszahlen bei plötzlicher Abschnürung sind:

Tier I. 65 mm Hg.
„ II. 40 mm „
„ III. 45 mm „

Somit bei einem gleichmäßigen Anfangsdruck von 108 mm eine mittlere Steigerung von 50 mm Hg.

Diese Zahlen sind ziemlich kleiner als die von Hasenfeld und Romberg, was sich wohl daraus erklärt, daß ich mit dem gedämpften Hg.-Manometer arbeitete und dadurch die oft 20 mm Hg. betragenden Anfangsschwankungen wegfielen und nur der mittlere Druck registriert wurde.

Neben der absoluten Steigerung ist für die Bemessung der Leistungsfähigkeit auch die Schnelligkeit von Bedeutung, mit der der Druck wieder auf oder unter das Ausgangsniveau zurückfällt.

Es wurde der Ausgangswert erreicht

bei Tier I im Verlauf von 55 Min.
„ „ II nicht innerh. 60 „
„ „ III „ 50 „

Genau in der gleichen Weise wurde bei den Digitalistieren verfahren. Da die Tiere teilweise schon sehr lange (mehr wie 2 Jahre) täglich mit Digitalis behandelt wurden, so durfte man wohl annehmen, daß auch ein Zustand der Angewöhnung insofern eingetreten sei, daß die Wirkung einer Dosis nach 24 Stunden als gänzlich abgeklungen zu betrachten sei. Immerhin wurde zum Ver-

1) Rothberger, Arch. int. de Pharmacologie et de Thér. T. 8.

gleich bei 3 Tieren die Injektion 2, 4 und 6 Tage von dem Blutdruckversuch ausgesetzt, ohne daß sich ein merkbarer Unterschied ergeben hätte. Im ganzen wurden 9 Funktionsprüfungen an den Digitalistieren mit Erfolg durchgeführt; die bei der Aortenkompression erhaltenen Drucksteigerungen zeigten folgende Werte in mm Hg.: 50 — 48 — 50 — 40 — 40 — 30 — 40 — 50 — 35 — somit bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 111 mm Hg. eine mittlere Steigerung von 43 mm Hg.

Verglichen mit den Normaltieren (50 mm Hg.) ist die Drucksteigerung der Digitalistiere etwas geringer; es spricht also jedenfalls nichts dafür, daß durch die Digitalisbehandlung die Reservekraft des gesunden Herzens auf die Dauer gesteigert, eine Leistungshypertrophie erzeugt werde. Es stimmen also diese Ergebnisse völlig mit den anatomischen Befunden überein. Was die Ausdauer der Digitalisherzen anbetrifft, so hatte ich den Eindruck, daß diese eher etwas gesteigert sei gegenüber den Normaltieren, denn von 7 Versuchen (nach Ausschaltung von 2 wegen Gerinnselbildung) sank bei 5 Tieren der Blutdruck innerhalb 1 Stunde nicht auf das Ausgangsniveau, einmal in 35 Minuten und einmal in 42 Minuten; die Unterschiede sind aber ebenfalls gering. Resultat: Die chronische Digitalisbehandlung bedingt bei dem nicht mehr unter Digitaliswirkung stehenden normalen Herzen bezüglich der Funktionsleistung keine nennenswerte Abweichung von der Norm.

Es haben diese Ergebnisse also leider meine Hoffnung mit Hilfe der Digitalis eine Hypertrophie des Herzens mit chronischer Drucksteigerung hervorzurufen nicht erfüllt. Der Mißerfolg wurde noch weiter vervollständigt durch die Untersuchung der Gefäße: bei keinem einzigen der Digitalistiere ließ sich trotz der langen Dauer der Behandlung und den hohen Dosen auch nur die geringste Veränderung an den größeren Arterien nachweisen; ebenso waren die Nieren vollständig normal. Diese Tatsache kann bei der neuerlich wieder mehr in Aufnahme gekommenen chronischen Digitalisbehandlung des Menschen etwelche Bedeutung beanspruchen.

II. Einfluß chronischer Digitalisbehandlung auf das pathologische Herz.

Trotz des negativen Ausfalles der vorstehend beschriebenen Versuche an normalen Tieren habe ich mich nicht abschrecken lassen, denselben Einfluß auf das pathologische Herz zu studieren von der

Erwägung geleitet, daß dieselbe therapeutische Digitalisgabe, die am normalen Menschenherz keine merkbare Funktionsänderung hervorbringt, bei pathologischen Zuständen recht Bedeutendes zu leisten vermag. Um zu genauen Vergleichsziffern zu kommen, mußte die Möglichkeit gegeben sein, genau denselben pathologischen Zustand mit und ohne Digitalisbehandlung vergleichen zu können, eine Anforderung, die in der Klinik nie auch nur annähernd erfüllt werden kann, weshalb vergleichende Untersuchungen an jenem Material stets mit Vorsicht zu deuten sind. Auch hier habe ich mich der Sicherheit wegen auf ein schon bearbeitetes Terrain begeben und als pathologischen Zustand die Aorteninsuffizienz nach Rosenbach[1]) gewählt. Durch die schönen Untersuchungen von Hasenfeld und Romberg[2]) sind wir über den Verlauf der Dinge bei diesem Eingriff an Kaninchen orientiert. Verwendet man stets dieselbe Sonde, so erwirbt man sich mit der Zeit eine solche Sicherheit in der Dosierung der Verletzung, daß man die Größe der gesetzten Störung beliebig und ziemlich genau zu variieren vermag. Wird dann wiederum auf die Auswahl des Tiermaterials große Sorgfalt verwendet, sowie auf deren weitere Pflege, so bekommt man recht brauchbare Vergleichswerte, indem bei dem ganzen Experiment eigentlich nur eine Unbekannte verbleibt, die allfällige Verschiedenheit der entzündlichen Reaktion an der Verletzungsstelle. Obwohl die erwähnten Untersuchungen von Hasenfeld und Romberg ein ausgedehntes Vergleichsmaterial geliefert hätten für den unbehandelten Verlauf der Dinge, habe ich aus oben entwickelten Gründen vorgezogen, mir auch noch ein entsprechendes Vergleichsmaterial selber zu schaffen, um Fehlerquellen möglichst auszuschließen.[3])

Ich habe daher zunächst an 14 Tieren eine künstliche Aorteninsuffizienz verschiedenen Grades hervorgerufen und zwar wurden bei 9 Tieren je nur eine Klappe, bei 5 Tieren je 2 Klappen durchstoßen. Die Tiere waren wie die früheren im Alter von 5—7 Monat, ca. 2000 g schwer und von gleichartiger Zucht. Von diesen Operierten gingen 4 spontan nach einigen Wochen oder Monaten zu Grunde und konnten daher für Funktionsprüfungen nicht verwendet werden; sie zeigten bei der Sektion sämtlich das Bild ausgesprochener Herzinsuffizienz mit starker Dilatation und Hypertrophie des Her-

1) Rosenbach, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 9.

2) Hasenfeld & Romberg l. c.

3) Daß dieses Vorgehen keineswegs überflüssig, ergibt sich aus einer Vergleichung der Herzvergrößerungen, die jene Autoren und die ich erhalten haben; die meinigen übertreffen erheblich die Resultate, die H. & R. erhalten haben.

zens, Hydrops der Körperhöhlen, Stauung in Leber und Nieren mit zahlreichen mikroskopischen Blutungen. Bei diesen, sowie bei den anderen Tieren wurden in genau der gleichen Weise wie bei den normalen Tieren die anatomischen Verhältnisse des Herzens bestimmt und finden sich die diesbezüglichen, sowie alle anderen notwendigen Angaben (Art der Insuffizienz, Lebensdauer) in der nachstehenden Tabelle vereinigt.

Tier-No.	Schluß-gewicht der Tiere	Anzahl der verletzten Klappen	Absolut. Herz-gewicht	Herzgew. auf 1000 Kpgewicht	$\frac{R+L\text{Niere}}{\text{Herz}}$	Lebensdauer
3. IX.	2500 g	2 Klappen	16,20	6,4	1,0	2 Monate, spontan†
3. X.	2650 „	1 „	12,15	4,6	1,1	$3^2/_3$ Monate
3. XII.	2500 „	1 „	10,90	4,4	1,2	2 „
3. XIII.	3300 „	1 „	15,55	4,7	1,3	$3^2/_3$ „
4. I.	4200 „	1 „	15,40	3,7	1,5	$3^1/_2$ „
4. IV.	3300 „	2 „	15,33	4,7	1,3	2 „
4. VI.	2500 „	1 „	9,18	3,7	1,6	$3^1/_2$ „
4. IX.	3000 „	2 „	12,43	4,2	1,3	2 Monate, spontan†
4. IX. b.	3250 „	2 „	16,01	4,9	1,2	$3^2/_3$ Monate
5. III.	3000 „	1 „	10,20	3,4	1,6	$3^1/_2$ „
5. VIII.	2700 „	1 „	13,60	5,0	1,0	$1^1/_2$ Mon., spontan†
6. VII.	4200 „	2 „	21,73	5,3	1,6	6 „ „ †
6. XI.	3400 „	1 „	15,80	4,6	1,2	3 Monate
8. I.	3700 „	1 „	17,80	4,8	1,0	5 „
Mittel	3160 g	5 : 9	14,45	4,5	1,2	$3^1/_5$ Monat

Die Prüfung auf die Leistungsfähigkeit des Herzens wurde auch wieder genau in der angegebenen Weise durch plötzliche Kompression der Aorta thoracica nach Rippenresektion bei 6 Tieren ausgeführt. Die bei der Kompression erhaltenen Drucksteigerungen in mm Hg. ergaben folgende Zahlen:

18 — 28 — 35 — 25 — 20 — 28 — somit bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 94 mm Hg. im Mittel: 26 mm Steigerung.

Kontrolliert man noch wie schnell das Ausgangsniveau innerhalb der 60 Minuten wieder erreicht wird, so zeigt sich, daß bei keinem Tier das Herz die vermehrte Arbeitsleistung während einer Stunde zu bewältigen vermochte. Der Ausgangsdruck wurde erreicht

1 mal nach 30 Minuten
2 „ „ 50 „
3 „ „ 55 „

Bei den bedeutenden Herzvergrößerungen dieser Tiere gegenüber den Normalen erschien es mir interessant, auch die Weite der großen Gefäße zur Vergleichung heranzuziehen, respektive das Verhältnis festzuhalten, in dem der Durchmesser der Aorta thoracica zum Herzgewicht stand. Zu diesem Zweck wurde ein Stück der

Aorta thoracica an stets derselben Stelle entnommen und in dem von Thoma und Käfer[1]) angegebenen Apparat eingespannt und bei einem Innendruck von 60 mm Hg. der äußere Durchmesser mit dem Nonius genau ermittelt. Der Druck von 60 mm Hg. genügt, um das Gefäß vollkommen zu entfalten; dagegen stellt er noch keine wesentlichen Anforderungen an die Elastizität, sodaß also annähernd reine Volumenwerte erhalten werden. An 4 Normaltieren wurde in dieser Weise der Quotient $\frac{\text{Herz}}{\text{Gefäß}}$ gemessen und dabei die Zahlen:

1,7 — 1,6 — 1,4 — 1,5 — 1,3 = Mittel: **1,5** erhalten.

Bei 8 in derselben Weise untersuchten Insufficienztieren ergaben sich folgende Zahlen:

2,6 — 2,2 — 2,4 — 2,5 — 1,7 — 2,1 — 2,1 — 1,7 = Mittel: **2,1**

Es entwickelte sich also ein Mißverhältnis des Quotienten gegenüber der Norm, d. h. die Gefäßerweiterung geht nicht parallel der Herzvergrößerung.

Nachdem ich auf diese Weise das nötige und möglichst entsprechende Vergleichsmaterial beschafft hatte, konnte zum Studium des Einflusses der chronischen Digitalisbehandlung auf das Herz mit frischer Klappeninsufficienz übergegangen werden. Erfreulicherweise waren nun hier die Resultate durchaus nicht so negativ wie bei der chronischen Behandlung normaler Tiere.

Genau in der gleichen Weise wurde an möglichst gleichartigen Tieren (Alter ca. 5—7 Monat, dieselbe Zucht, Gewicht ca. 2000 g) mit denselben Instrumenten dieselben Läsionen an den Aortenklappen gesetzt; dann aber die Tiere sofort subkutan (einigemale auch intravenös) mit Digitalis behandelt und diese Behandlung unter langsamer Steigerung der Dosis weitergeführt, wie bei den Normaltieren; auch die Präparate waren dieselben (gereinigtes Infus und Digalen), nur wurde gleich mit 0,1 — 0,2 g folia resp. 1 — 3 cc Digalen begonnen.

In der angegebenen Weise wurden im ganzen 12 Tiere operiert und sofort nachher die Behandlung eingeleitet. Im weiteren Verlauf zeigte sich gegenüber den nicht mit Digitalis behandelnden Tieren insofern schon ein Unterschied, als von jener Gruppe ja wie oben mitgeteilt, 4 Tiere während der Beobachtung spontan an Herzinsuffizienz zu Grunde gingen, während in dieser Gruppe keines starb. Wie bei allen anderen, so wurde auch bei diesen Tieren die

1) Thoma und Käfer, Virchows Archiv Bd. 116.

Herzgröße bestimmt, die Angaben darüber wie über die andern in Betracht kommenden Faktoren finden sich in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tier-No.	Schluß-gewicht der Tiere	Anzahl der verletzten Klappen	Absolut. Herz-gewicht	Herzgew. auf 1000 Kpgewicht	R+L Niere / Herz	Lebens-dauer der Tiere	Zuletzt angewandte Digitalidosis.
3. I.	2800 g	1 Klappe	5,61	2,0	2,6	3 1/2 Mon.	0,3 g folia
3. II.	2400 „	1 „	6,07	2,5	2,6	3 1/2 „	6 ccm Digalen
3. III.	3100 „	1 „	9,39	3,0	1,9	3 1/2 „	0,4 g folia
3. IV.	3800 „	2 „	12,24	3,2	1,7	3 „	6 ccm Digalen
3. V.	3900 „	1 „	9,05	2,3	1,9	4 1/2 „	6 „ „
3. VII.	3300 „	2 „ 1 „	14,85	3,7	1,3	4 „	6 „ „
3. VIII.	3100 „	1 ganz verschwunden	13,40	3,8	1,3	4 „	0,4 g folia
4. II.	3900 „	2 Klappen	15,35	3,9	1,7	3 „	6 ccm Digalen
4. V.	2700 „	1 „	8,54	3,1	1,5	3 2/3 „	6 „ „
4. VII.	2500 „	1 „	6,77	2,7	2,2	3 1/3 „	0,4 g folia
4. XI.	2200 „	1 „	6,65	3,0	2,3	3 1/3 „	6 ccm Digalen
5. II.	2500 „	2 „	11,80	4,7	1,2	3 1/3 „	6 „ „
Mittel	3010 g	4 : 8	9,89	3,2	1,8	3 1/3 Mon.	

Auch aus dieser Gruppe wurde bei einer Anzahl Tiere die Leistungsfähigkeit des Herzens durch plötzliche Aortenkompression genau in der gleichen Weise wie früher geprüft; leider mußten auch hier einige Versuche wegen eingetretener Blutung aus kleinen Lungenverletzungen gestrichen werden. Die Digitalisbehandlung war bei allen Tieren einige Tage vor dem Blutdruckversuch ausgesetzt worden und zwar schwankend in der Dauer zwischen 3—14 Tagen. Es verblieben im ganzen 6 gelungene Experimente wobei folgende Drucksteigerungen in mm Hg am gedämpften Manometer erhalten wurden:

50 — 38 — 35 — 67 — 25 — 48 — somit ein Mittel bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 94 mm Hg = 44 mm Hg.

Zufälligerweise stimmt das Mittel des gewöhnlichen Druckes bei dieser Gruppe genau überein mit dem der nicht behandelten Tiere, ist aber niedriger als bei den Normalen. Berücksichtigen wir die Schnelligkeit, mit welcher der durch die Kompression erhöhte Druck wieder auf sein Ausgangsniveau abfällt, so finden wir, daß dieser Punkt erreicht wird bei 1 Tier in 50 Minuten

„ 1 „ „ 55 „

„ 5 „ nicht innerhalb 60 Minuten.

Auch bei diesen Tieren wurde das Verhältnis des Herzens zur Gefäßweite der Aorta thoracica untersucht, d. h. also der Quotient

$\frac{\text{Herz}}{\text{Gefäßweite}}$, wobei wiederum das Gefäß in der feuchten Kammer einem Innendruck von 60 mm Hg ausgesetzt und der Durchmesser genau bestimmt wurde. Die bei 10 Tieren so erhaltenen Zahlen lauten:

1,2 — 1,2 — 1,9 — 2,0 — 2,1 — 2,1 — 2,5 — 1,9 — 1,2 — 1,1 somit im Durchschnitt = **1,72**

Bei sämtlichen Tieren dieser Gruppe wurde wie bei den Normalen, mit Digitalis behandelten, genau auf allfällige Veränderungen der Gefäßwand geachtet; aber auch hier konnte trotz der energischen Digitalisbehandlung gar keine Veränderung an den Gefäßen im Sinne einer Verkalkung wahrgenommen werden.

Ich will nunmehr versuchen, das vorliegende ziemlich umfangreiche Material einer kritischen Verwertung und Besprechung zu unterziehen. Am klarsten liegen die Verhältnisse mit Rücksicht auf die Wägeresultate. Wir haben gesehen, daß das Verhältnis des Herzens zum Körpergewicht der normalen Tiere eine ziemlich konstante Größe ist, wie auch der Quotient Niere : Herz; diese Zahlen werden durch die kontinuierliche Digitalisbehandlung der normalen Tiere in keiner Weise geändert; dagegen werden die gegen die Norm stark abweichenden Zahlen der Aorteninsufficienztiere durch die chronische Digitalisbehandlung erheblich verändert, wie sich aus der folgenden Zusammenstellung ergibt:

Herzgewicht auf 1000 g Körpergewicht bei:

Normaltiere		Normaltiere mit Digitalis behandelt	Aorteninsuff. Tiere	Aorteninsuff. Tiere mit Digitalis
Tangl:	2,6			
Hasenfeld u. Romberg	2,38			
Grober	2,4			
Cloetta	2,6	2,3	4,5	3,2
Mittel	2,5	2,3	4,5	3,2

Es beträgt demnach die Zunahme des relativen Herzgewichtes bei den nichtbehandelten Tieren 80 % des Normalwertes und bei den Behandelten 28 %. In entsprechender Richtung verschiebt sich auch der Wert der Quotienten $\frac{\text{R} + \text{L Niere}}{\text{Herz}}$ für welchen erhalten wurde bei den:

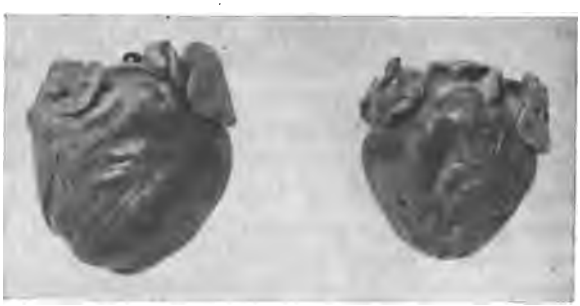
Normaltiere	Normaltiere + Digitalis	Aorteninsufficienz-tiere	Aorteninsufficienz-tiere + Digitalis
2,4	2,3	1,27	1,8

d. h. eine relative Zunahme des Herzgewichtes gegenüber dem Nierengewicht von 47 Proz. bei den nicht Behandelten und von 25 Proz. bei den Behandelten.

In der Beziehung des Herzgewichtes zur Gefäßweite der Aorta thoracica kommt die Differenz der kleinen Zahlen wegen nicht so sicher zum Ausdruck; es wurden gefunden: bei Normaltieren 1,5, Insufficienztieren 2,1, Insufficienztieren und Digitalis 1,72.

Die Körpergewichtszunahme ist bei den behandelten, wie den nicht behandelten Insufficienztieren ziemlich dieselbe 3010 : 3160 mittleres Gewicht am Schluß einer Behandlungs- resp. Beobachtungszeit von $3^1/_3 : 3^1/_5$ Monat; besondere Ernährungsstörungen kamen also bei der Verwertung der Gewichtsresultate jedenfalls nicht in Betracht.

Zur figürlichen Illustration der Zahlen füge ich die Photographien zweier Herzen bei (Kayserling-Präparate), die in ihren Gewichten ziemlich genau den obigen Mittelzahlen entsprechen.



Aorteninsuff. (1 Klappe) Aorteninsuff. + Digitalis (1 Klappe)

Da alle die 3 auf ganz verschiedene Weise gewonnenen Vergleichswerte sich genau in derselben Richtung verschoben haben, so ist man wohl zu der Annahme berechtigt, daß die Digitalisbehandlung der frischen Klappeninsufficienz eine geringere Herzvergrößerung bedingt als dies unter denselben Verhältnissen bei den nicht behandelten Tieren der Fall ist.

Es ist ja unerläßlich, daß der l. Ventrikel, wie dies Hasenfeld und Romberg des genaueren ausgeführt haben, infolge der Aortainsufficienz dilatieren und hypertrophieren muß, aber man hat aus den obigen Zahlen den Eindruck, daß dieser Compensationsvorgang über das notwendige Maß erheblich hinausgeht und daß dieses über das Ziel

hinausschießen, durch die continuierliche Digitalisbehandlung verhindert werde. Immerhin sind diese anatomischen Tatsachen keineswegs geeignet, allein die Frage zu entscheiden, welcher von beiden Zuständen als der zweckmäßigere anzusehen ist; denn es könnte ja auch sein, daß die Digitalis durch Verringerung der Dilatation und Hypertrophie den selbsterhaltenden Compensationsbestrebungen des Organismus in den Arm fällt und sie in unzweckmäßiger Weise einschränkt. Es ist deshalb notwendig, zu ergründen, bei welchem Zustande der Organismus im allgemeinen sich besser befindet und im speziellen das Herz leistungsfähiger sich erweist. Eine Antwort auf diese Frage dürfte man wohl in der Tatsache erblicken, daß von den operierten Tieren ohne Digitalisbehandlung 4 spontan an Herzinsufficienz zu Grunde gegangen sind, während von den behandelten keines an diesen Erscheinungen einging[1]); sonst war im Allgemeinbefinden der beiden Gruppen, wie auch aus den fast identischen Gewichtszunahmen hervorgeht, kein wesentlicher Unterschied zu bemerken. Für die Ermittelung der Leistungsfähigkeit des Herzens im speziellen wurden die oben beschriebenen Funktionsprüfungen bei Aortenkompression ausgeführt; ich stelle zur besseren Übersicht die dort erhaltenen Zahlen zusammen:

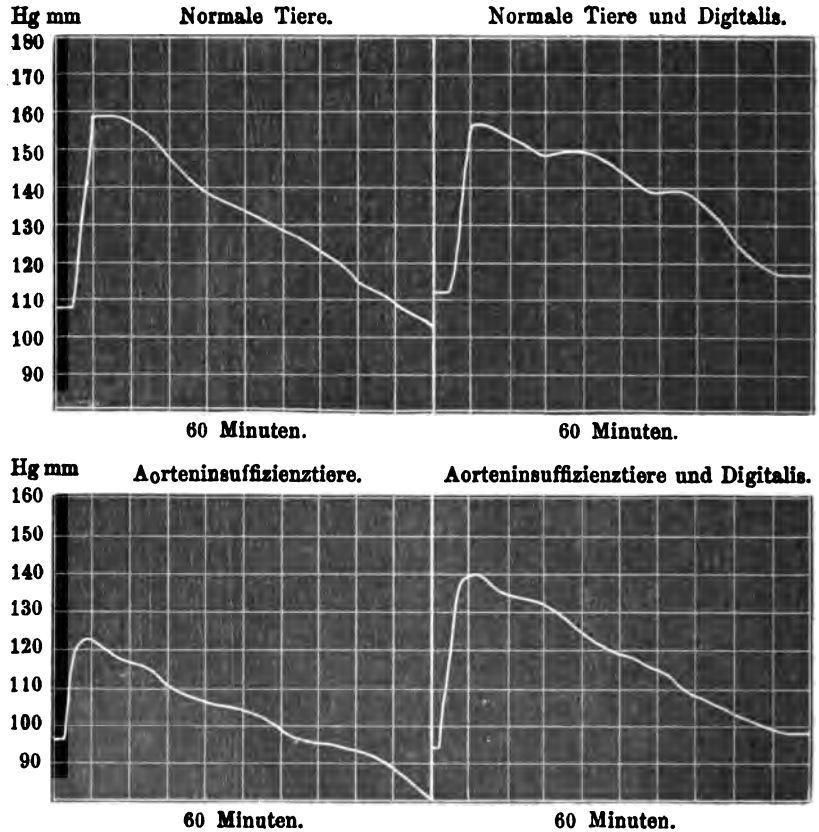
	Normale Tiere	Normale Tiere u. Digitalis	Aorteninsuffiecienztiere	Aorteninsff.-Tiere u. Digitalis
Mittlerer Ausgangsdruck	108 mm Hg.	111 mm Hg.	94 mm Hg.	94 mm Hg.
Maximale Steigerung b. Aortenkompression	50 mm Hg.	43 mm Hg.	26 mm Hg.	44 mm Hg.
Rückkehr zum Ausgangspunkt innerh. 60 Min. bei %	60 Proz.	35 Proz.	100 Proz.	30 Proz.

Da die Anfangs- und Endzahlen keinen Begriff von dem Verlauf der Abfallkurve während der Aortenkompression vermitteln können, habe ich in den folgenden 4 Kurven die Mittelwerte der jeweiligen Einzelergebnisse zusammengestellt.

Die absoluten Zahlen und auch der Verlauf der Kurven ist etwas abweichend von den bei Hasenfeld und Romberg mitgeteilten, was, wie schon erwähnt, möglicherweise von dem Gebrauch der gedämpften Manometers, vielleicht auch kleinen Unterschieden, sonst in der Methode (Narkose) herrührt. Prinzipiell stimmen die Resultate überein, indem die Insufficienzherzen einen wesentlich geringeren Druckanstieg aufweisen, dagegen ist der Unterschied im

1) Aus beiden Gruppen sind einige Tiere innerhalb der ersten Wochen nach der Operation an eitriger Mediastinitis zugrunde gegangen.

Verlaufe der Druckkurve nicht so ausgesprochen wie bei jenen Autoren. Annähernd gleich verhalten sich die normalen Herzen mit oder ohne continuierliche Digitalisbehandlung; der Druckanstieg ist etwas geringer bei den Behandelten, wobei aber auch das etwas höhere Ausgangsniveau in Betracht zu ziehen ist, dagegen scheint die Ausdauer des Herzens eine etwas größere zu sein. Die Kurve der Insufficienztiere mit Digitalisbehandlung nähert sich sehr den



beiden Normalen, sowohl was Anstieg als auch Ausdauer anbetrifft, wesentlich ungünstiger liegen die Ergebuisse bei den nicht behandelten operierten Tieren; der Anstieg ist viel geringer und der Ausgangswert wird von allen Tieren innerhalb 1 Stunde wieder erreicht; also auch die Ausdauer erscheint herabgesetzt. Nach alledem ist wohl die Annahme gerechtfertigt, daß die continuierliche Digitalisbehandlung der frischen Aorteninsufficienz die Leistungsfähigkeit des Herzens günstig beeinflußt.

Wie ist nun aber die geringere Herzvergrößerung bei den Digitalistieren mit Rücksicht auf die bessere Funktionsleistung bei Aorteninsufficienz zu erklären?

Hasenfeld und Romberg kommen zu der Schlußfolgerung, daß die dem Herzfehler entsprechende diastolische Erweiterungsfähigkeit des Muskels (Dilatation) die Höhe des Druckanstieges bei der Aortenkompression bedinge und die Hypertraphie für die Ausdauer, mit welcher der Ventrikel den erhöhten Druck ertrage maßgebend sei. Demnach wäre das stark erweiterungsfähige und entsprechend hypertrophische Herz am ehesten imstande den gesteigerten Ansprüchen nachzukommen, d. h. sich wie ein normales zu verhalten. Besteht nun in der oben festgestellten geringeren Herzvergrößerung und doch verbesserten Funktionsleistung der Digitalistiere nicht ein Widerspruch zu dieser Anschauung? Ich glaube, daß dieser Widerspruch nur ein scheinbarer ist und steht oder fällt, je nach der Beantwortung der Frage: Was ist unter zweckmäßiger und wirklich entsprechender Herzvergrößerung zu verstehen. Lassen wir die Tatsachen reden, und diese sind doch schließlich maßgebend, so kann die Antwort nur lauten: bei den nicht behandelten Tieren ist die Herzvergrößerung eine zu überschwängliche und nicht durch die dynamischen Verhältnisse absolut gerechtfertigte und geforderte. Es erscheint mir nun aber sehr plausibel, daß eine solche Überwucherung des Compensationsprozesses nicht nur bedingt sei von den rein dynamischen Veränderungen, sondern daß dieselbe wohl ebensosehr eine rein funktionelle Ursache haben könnte, bedingt durch eine kürzere oder längere Mißstimmung in der allgemeinen Herzfunktion. Stadler[1]) hat neuerdings nachweisen können, daß bei künstlichen Herzfehlern neben der Hypertrophie des Muskels auch eine solche des Bindegewebes vorkomme und zwar sei dieselbe nicht als eine entzündliche, sondern als eine mechanisch bedingte anzusehen, indem wahrscheinlich durch das Bindegewebe eine weitere Dilatation des Ventrikels verhindert werde, indem dasselbe als Stütze in der Herzwand mitwirkt. Es war also zu untersuchen, ob an der Herzvergrößerung und der gleichzeitigen funktionellen Minderwertigkeit der nicht behandelten Tiere eine Vermehrung des Bindegewebes ursächlich beteiligt sei. Hasenfeld und Romberg haben bei ihren Aorteninsufficienzen keine Vermehrung des Bindegewebes beobachtet. Um für meine Versuchstiere ein authentisches Urteil zu erhalten, ersuchte ich Herrn Kollegen M. B. Schmidt, die mikroskopische Unter-

1) Stadler, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 91, H. 1 u. 2.

suchung am Herzen nicht behandelter Tiere mit Aorteninsufficienz vorzunehmen, was er auch in liebenswürdiger Weise sofort übernahm; das Ergebnis war auch hier ein gänzlich negatives mit Rücksicht auf eine Bindegewebsvermehrung in der Muskulatur der Ventrikel. Für unsere Fälle kommt somit die von Stadler beobachtete Veränderung als Ursache für die Minderwertigkeit nicht in Betracht und muß eine andere Erklärung gesucht werden. Man könnte sich denken, daß die Klappenläsion als ein biologisches Moment, abgesehen von den veränderten hydrodynamischen Verhältnissen eine (nicht näher zu charakterisierende) funktionelle Störung bedingt, welche ihrerseits einen der veränderten Dynamik zu sehr nachgebenden Zustand des Herzmuskels (dilatatorische Erschlaffung, Verminderung des Tonus, negat. Inotropie) verursacht. Als bleibenden Ausdruck dieser funktionellen Störung hatte man die an die Dilatation sich anschließende Hyertrophie zu betrachten, wodurch dann eben eine über die rein hydrodynamischen Forderungen hinausgehende Herzvergrößerung zustande käme. Vollzieht sich dieser Vorgang nicht wie bei den Aortentieren in fast normaler Weise, so mußte als Compensationsbestrebung wohl die von Stadler beobachtete Bindegewebsvermehrung eintreten.

Wenn nun auch auf diesem Wege die Entstehung der über das notwendige Maß hinausgehenden Herzvergrößerung möglich ist, so erklärt uns dies noch nicht in genügender Weise die funktionelle Minderwertigkeit dieses Herzens sowohl gegenüber erhöhten Ansprüchen (Aortenkompression) als auch schon in der Norm (Todesfälle). Das Fehlen anatomischer Veränderungen (Entzündungsherde, Degenerationen) ist allerdings kein Beweis gegen die Annahme einer funktionellen Minderwertigkeit des Muskelprotoplasmas; es können ja erhebliche Störungen ohne jede anatomisch nachweisbare Veränderung vorkommen und es wäre daher denkbar, daß die anfängliche Tonusverminderung, teilweise wenigstens, sich auch späterhin aufrecht erhielt. Man kann die Sache aber auch auf dynamischer Basis zu erklären versuchen. Schon normalerweise entleert sich der Ventrikel nicht vollständig; es ist daher möglich, daß bei jenem Zustand negativer Funktion die Entleerung eine noch wesentlich weniger vollständige wäre, sodaß ein größeres Quantum Residualblut resultierte, das dann auch weiterhin, entsprechend der Herzvergrößerung, bestehen bliebe. Da die Arbeit des Ventrikels gleich ist dem Produkt von Innenfläche und Druck, so ergibt sich aus der Vergrößerung des ersten Faktors eine Mehrbelastung des Ventrikels, welcher die Hypertrophie nur teilweise gewachsen ist. Diese Mehrbelastung ist also zu trennen von der-

jenigen, die bedingt ist durch das infolge des Klappenrisses zurückströmende Blut; diese letztere ist nicht zu umgehen, sie wird aber durch die Hypertrophie völlig oder fast völlig kompensiert; jene aber ist die Folge der allgemeineren anfänglichen Funktionsstörung. Dem allen gegenüber wäre dann anzunehmen, daß durch die Digitalis jener Zustand der initialen Tonusverminderung (oder sonstigen Störung) ganz oder teilweise behoben würde. Im diesem Zusammenhang muß auch das auffallende Verhalten der Gefäße Erwähnung finden, die keine der Vergrößerung des Schlagvolumens (wie es sich aus der Herzvergrößerung berechnet ergeben würde) entsprechende Erweiterung erfahren.

Ich bin mir wohl bewußt, daß dies vorläufig nichts weiter sind als Mutmaßungen; sie zeigen aber doch vielleicht die Richtung an, in der eine Erklärung zu finden ist; dieser Letzteren eine bestimmte Form zu geben, gelingt vielleicht weiteren Experimenten; sie werden aber wohl einige Zeit in Anspruch nehmen, da möglicherweise die Frage der Diastole sich mit aufrollt. Wenn ich ohne diese Ergänzungen die obigen Befunde doch mitgeteilt habe, so geschah es in der Erwägung, daß diese Ergebnisse vielleicht eine Rolle in der Therapie resp. der Prophylaxe der Herzkrankheiten spielen könnten, insofern wenigstens es sich um Zustände handelt, wo der Verdacht auf beginnende Endocarditis vorliegt. Nach einigen Beobachtuagen an der medizinischen Klinik ist die Möglichkeit einer günstigen Beeinflussung auch beim Menschen vorhanden.

Zusammenfassung:

Die kontinuierliche Digitalisbehandlung normaler Tiere (Kaninchen) ruft keine Veränderung der anatomischen Verhältnisse des Herzens oder der Gefäße hervor; auch die Funktionsleistung dieser Organe wird nicht nachweislich verändert.

Bei dieser kontinuierlichen Behandlung tritt eine langsame Angewöhnung an Digitalis ein; das plötzliche Nachlassen bedingt keine merkbaren Ausfallserscheinungen.

Die Ernährung der Tiere im allgemeinen wird durch die Behandlung nicht beeinflußt.

Bei Tieren mit Insufficienz der Aortenklappen bedingt die kontinuierliche Digitalistherapie eine geringere Herzvergrößerung als sie unter denselben Bedingungen ohne Behandlung auftritt. Die Vergrößerung

des Herzens beträgt bei den behandelten ca. 30 Proz., bei den nicht behandelten ca. 80 Proz. des Normalwertes. Als Normalwert wurde gefunden: a) für das Herzgewicht auf 1000 Kpgw.: 2,5; b) für den Quotienten

$$\frac{R + L \text{ Niere}}{\text{Herz}} : 2{,}3.$$

Die Funktionsleistung des Herzens der nicht behandelten Tiere mit Aorteninsufficienz erscheint minderwertiger als die der behandelten.

Auch bei diesen patholog. Zuständen ruft die Digitalis keine anatomischen Veränderungen der Gefäßwand hervor; die Gefäße erweitern sich nicht proportional der Herzvergrößerung.

XIX.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Experimentelle Untersuchungen über die Gewöhnung an Morphin.

Nach einer von der medizin Fakultät zu Heidelberg 1907 preisgekrönten Arbeit.

Von

cand. med. W. Rübsamen.

Faust[1]) hat in seinen Untersuchungen über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin die von Tauber[2]) nachgewiesene Ausscheidung von Morphin in die Fäces bei gewöhnten und nicht gewöhnten Hunden verglichen. Nach subkutaner Injektion fanden sich bei akuter Vergiftung über 3/5 der injizierten Mengen im Kot wieder. Bei chronischer Vergiftung durch längere Zeit fortgesetzte subkutane Injektionen konnte er eine gewisse „Gewöhnung" der Tiere an die Giftwirkung konstatieren. Hand in Hand mit der allmählich zunehmenden Gewöhnung nahm nun die Morphinmenge, die sich in den Fäces wiederfand, immer mehr ab, sodaß endlich z. B. bei einer täglichen Zufuhr von 1,5 g an einem 6—7 kg schweren Hunde die der dreitägigen Periode, also einer eingeführten Menge von 4,5 g Morphin, entsprechenden Fäces überhaupt kein Morphin mehr in nachweisbarer Menge enthielten. Da nach dem Tode des Tieres die Organe nur ganz geringe Mengen von Morphin enthielten, so schließt Faust mit Recht, daß der Organismus bei der andauernden Zufuhr von Morphin die Fähigkeit erlangt, weitaus größere Mengen des Giftes zu zerstören, als es der nichtgewöhnte vermag. Jedenfalls ist durch diese Befunde eine Ursache der Morphingewöhnung am Hunde aufgedeckt. Ob aber die steigende

1) Faust, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXXIV. 1900: „Über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin." S. 217.

2) Tauber, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVII. 1890: Über das Schicksal des Morphins im tierischen Organismus." S. 336.

Fähigkeit, Morphin zu zerstören, die einzige Ursache der zunehmenden Toleranz bildet und insbesondere, ob es die wesentliche Ursache für die Unterempfindlichkeit des Morphinisten bei der subkutanen Injektion oft ganz kolossaler Morphindosen darstellt, bedarf doch noch weiterer Untersuchungen.[1])

Faust kommt zu dem Schluß: „daß es sich bei der sogenannten Gewöhnung an das Morphin nicht um eine Gewöhnung der Gewebe an dasselbe, nicht um eine Abstumpfung der Gewebe gegenüber den Wirkungen desselben handelt, sondern daß das Ausbleiben der Wirkung auf die sich immer mehr steigernde Fähigkeit des Organismus, das Morphim zu zerstören, zurückzuführen ist und darauf beruht."

Die Erscheinungen der Morphingewöhnung am Menschen zeigen uns, daß der Morphinist gerade bei der subkutanen Einverleibung des Giftes, also bei sehr rascher Resorption und bei raschem Zutritt des Morphins zum Zentralnervensystem, auf eine für den Nichtgewöhnten sehr große oder sogar tödliche Gabe so reagiert, wie der Nichtgewöhnte gegen eine kleine. Man müßte also, um die Toleranz gegen die in den ersten Viertelstunden zirkulierende Giftmenge durch ein gesteigertes Zerstörungsvermögen zu erklären, annehmen, daß der Vorgang der Entgiftung ungemein rasch verläuft. Für die Beurteilung dieser zeitlichen Verhältnisse fehlen uns aber bisher alle Unterlagen; dieselben sind wohl auch nur in Versuchsreihen an einer Tierart von geringer Größe zu gewinnen, in denen es möglich ist, die Tiere zu verschiedenen Zeiten post injectionem in toto zu verarbeiten und die gesamte, in dem betreffenden Zeitpunkte noch vorhandene Giftmenge festzustellen. Es war deshalb das Ziel einer von der medizinischen Fakultät zu Heidelberg für 1907 gestellten Preisaufgabe, durch derartige Untersuchungen die Lücke in der Kenntnis des zeitlichen Verlaufs der Morphinzerstörung bei gewöhnten und nichtgewöhnten Tieren wenn möglich auszufüllen. Erst wenn wir die Raschheit kennen, mit der das Morphin im morphingewöhnten Tiere zerstört wird, können wir ein Urteil darüber gewinnen, inwieweit neben der gesteigerten Fähigkeit der Morphinzerstörung auch eine verschiedene Empfänglichkeit der giftempfindlichen Gewebe als Ursache der Morphingewöhnung in Betracht zu ziehen ist.

Als Versuchstiere wählte man weiße Ratten. Diese sind gegen Morphin relativ resistent, sodaß für den Nachweis der einverleibten Dosis günstige Bedingungen vorliegen. Die Tiere sind auch nicht zu groß, sodaß sie in toto auf Morphin verarbeitet werden können. Um an

1) Vgl. Cloëtta, Archiv für experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 50 S. 453.

kleinen Versuchstieren in längeren Versuchsreihen die zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion noch vorhandenen Morphinmengen zu bestimmen, war eine Methode notwendig, welche die an kleinen Versuchstieren anwendbaren Morphinmengen noch hinreichend genau und doch rasch genug zu bestimmen gestattet. Die Taubersche Methode, die sich in den Faustschen Versuchen am Hunde bewährt hat, erschien dazu ungeeignet, das von Cloetta angewandte Verfahren bei dem, wie er angibt, eine Bestimmung 14 Tage dauert, war erst recht unanwendbar. Es war deshalb die erste Aufgabe, eine rasche und bequeme Bestimmungsmethode für kleine Mengen Morphin in Gewebsextrakten ausfindig zu machen.

Methode.

Zur Isolierung kleiner Morphinmengen aus den alkoholischen Gewebsauszügen kam mir die Beobachtung zustatten, daß aus Salzen des Morphin mit starken Säuren, wenn sie aus sehr stark verdünnten wäßrigen Lösungen bis zur neutralen oder ganz schwach alkalischen Reaktion mit Alkalien neutralisiert werden, freies Morphin leicht und quantitativ von Chloroform aufgenommen wird. Wenn man eine Lösung von 1 : 5000 salzsauren Morphins in Wasser gegen Phenolphthalein genau neutral macht und nun mit etwa 1/10 Volumen der wäßrigen Lösung Chloroform unterschichtet und mit dem Glasstab lebhaft umrührt, so beobachtet man, daß die Reaktion der wäßrigen Lösung in eine saure umschlägt. Neutralisiert man mit einigen Tropfen 1/20 Normal NaOH wieder und rührt abermals um, so verschwindet die schwach alkalische oder neutrale Reaktion von neuem usw., bis eine Grenze erreicht ist, bei der das „Ausrühren" mit Chloroform an der Reaktion nichts mehr ändert. Berechnet man nun die allmählich zugesetzte Menge N/20 Natronlauge, so ergibt es sich, daß man zur Erreichung konstanter Reaktion sovie Natronlauge verbraucht hat, als dem Säureäquivalent der in der wäßrigen Lösung enthaltenen Morphinmenge entspricht. Es zeigt sich weiter, daß die ganze angewandte Morphinmenge sich als freies Morphin im Chloroform befindet. Soweit es für die praktischen Zwecke in Betracht kommt, ist die wäßrige Lösung, besonders wenn man sie abgießt und von neuem mit Chloroform ausrührt, als morphinfrei zu betrachten. Darnach hätte man in dem Ausrühren des Morphins aus einer neutralen resp. während des Ausrührens stets neutral oder schwach basisch gehaltenen Morphinsalz-Lösung ein Mittel in der Hand, um das freie Morphin von anderen störenden Bestandteilen der Gewebsauszüge zu trennen, während die dem

Morphin entsprechende Säuremenge in der wäßrigen Lösung zurückbleibt.

Die theoretische Erklärung der geschilderten Beobachtung bietet keine Schwierigkeiten. Wir müssen uns dabei daran erinnern, daß Morphin eine schwache Base ist, deren Salze in sehr stark verdünnten Lösungen sehr weitgehend hydrolytisch dissoziiert sind. Im angewandten Wasser sind H und OH-Ionen, wenn auch nur in geringem Maße in dissoziierten Zustande vorhanden; nach neueren Versuchen ist etwa in 1 Million Liter H_2O 1 dissoziiertes Grammäquivalent enthalten. Wenn die Säure oder Base eines Salzes oder beide schwach sind, so können die dissoziierten H oder OH-Ionen eine Wirkung ausüben, die man Hydrolyse nennt. Beispielsweise enthält eine wäßrige Lösung von Cyankalium meßbare Mengen von Cyan-Ionen. Die im Wasser dissoziierten H-Ionen bilden undissoziirbare Blausäuremoleküle, da der Dissoziationscoefficient der schwachen Blausäure äußerst gering ist. Dadurch werden die H-Ionen im Wasser auf den xten Teil vermindert, während die OH-Ionen Konzentration ebenso um den xten Teil zunehmen muß. Wenn x eine gewiße Größe erreicht, so gibt sich die Anhäufung der OH-Ionen durch alkalische Reaktion zu erkennen.

Ein analoger Vorgang dürfte unsere Beobachtung an verdünnten Morphinlösungen erklären. Morphin ist eine schwache Base; wie die H-Ionen des Wassers zur Bildung nicht ionisierter schwacher Säure-Moleküle führen, so sind die OH-Ionen der schwachen Base gegenüber imstande, die Bildung von undissoziierten basischen Molekülen zu veranlassen, und wie dort die Reaktion alkalisch wird, muß sie hier sauer werden. Von diesen Verhältnissen überzeugt man sich am besten durch folgendes einfache Experiment: In ein Becherglas mit 500 ccm Wasser, das durch einige Tropfen n/20 Natronlauge gegen einen empfindlichen Indikator schwach alkalisch gemacht ist, werfe man etwa 0,3 g Morphinum hydrochloricum in Substanz. Nach dem Umrühren verschwindet die alkalische Reaktion und die Flüssigkeit reagiert deutlich sauer, resp. sie verliert einen Teil ihrer Alkaleszenz. Der Versuch beweist, daß das Morphinum hydrochloricum in sehr stark verdünnter wäßriger Lösung vollkommen hydrolytisch dissoziiert ist. Als sehr empfindlichen Indikator für den Versuch empfiehlt sich eine 1 %ige alkoholische Lösung von Phenolphthalein und Malachitgrün, im Verhältnis von 40 : 1 gemischt. Die rote Farbe der alkalischen Lösung schlägt bei saurer Reaktion sehr deutlich in eine smaragdgrüne Färbung um. Daß die Möglichkeit, das Morphin auf diese Weise in das Chloroform

überzuführen, von der hydrolytischen Dissoziation abhängt, das zeigt u. a. die folgende Tabelle, aus der hervorgeht, daß die Ausführung nur aus sehr verdünnten wäßrigen Lösungen gelingt und erst von der Verdünnung von 1 : 4500 (0,0225 %ige Lösung) an, vollständig wird.

Tabelle 1.

Resultate der Morphintitration bei verschiedenen Verdünnungsgraden.

Versuch mit Morphinum hydrochlorium.

Angewandte Morphinsalzmenge in mg Morphin pur.	Verdünnung mit Wasser	Wiedergefundene Morphinmenge in mg berechnet aus der neutralisierten freigewordenen Säurenmenge	Wiedergefundene Morphinmenge in Prozenten der angewandten Menge
20 mg	1 : 400	1,1 mg	5,5 Proz.
20 "	1 : 1450	4,7 "	23,5 "
20 "	1 : 2450	11,5 "	57,5 "
20 "	1 : 3500	17,5 "	87,5 "
20 "	1 : 4500	20,0 "	100,0 "
20 "	1 : 5500	20,0 "	100,0 "
20 "	1 : 6500	20,0 "	100,0 "

Die zum Ausrühren angewandte $CHCl_3$-Menge betrug in diesem Versuch 200 ccm

Die zum Ausrühren angewandte $CHCl_3$ Menge betrug in diesem Versuch 200 ccm.

Die vollständige hydrolytische Dissoziation des Morphinsalzes in sehr stark verdünnten Lösungen bei annähernd neutraler Reaktion erklärt uns somit die Möglichkeit, die freie Base durch Ausrühren quantitativ ins Chloroform überzuführen, während die dem übergegangenen Morphin entsprechende Säuremenge in der wäßrigen Lösung zurückbleibt. An die Stelle des Chloroforms können auch andere Lösungsmittel des Morphins treten, die sich mit H_2O nicht mischen. Man wählte Chloroform, weil es spezifisch schwerer als H_2O unten stehend, in bequemerer Weise gestattet, die wäßrige Flüssigkeit zu neutralisieren; außerdem verhindert das darüber stehende Wasser die Verdunstung des leicht flüchtigen Körpers $CHCl_3$. Zur Bestimmung des Morphins in reinen Morphinlösungen kann man folgendermaßen verfahren: man verdünnt sehr stark mit Wasser, (Verdünnungsgrade s. oben), neutralisiert nach Zusatz eines geeigneten Indikators (s. oben) mit Natronlauge unterschichtet mit etwa 1/10 Volum der wäßrigen Flüssigkeit $CHCl_3$ und setzt solange verdünnte Natronlauge hinzu, bis die Reaktion der wäßrigen Flüssigkeit nicht mehr von neuem in sauer umschlägt, sondern eben schwach alkalisch bleibt. Es entsprechen dann 1 ccm N-/20. Natronlauge, die bei der allmählichen Neutralisation nach

Chloroformzusatz verbraucht wurden, je 0,0137 g Morphinum purum. Ueber die Genauigkeit der Bestimmung gibt folgende Tabelle 2 Auskunft:

Tabelle 2.

Titration des Morphins in reinen Lösungen nach den beiden Verfahren.

Versuchsnummer	Angewandte Morph. pur. Menge in Milligr.	Gefundene Werte: 1 Durch Titration des freigewordenen Säurewertes in ccm $\frac{n}{10}$ Na OH ausgedr. Morphinmenge in mg: ccm $\frac{n}{10}$ NaOH	1: Mg Morph. purum	2 Durch Titration des nach Verdunsten des abgehobenen Chloroforms zurückgebliebenen basischen Morphins nach Gordin (vgl. Text): ccm $\frac{n}{10}$ NaOH	2: Mg Morph. purum	Differenz zwischen angewandter Substanz und gefundenem Mo. in mg bei 1	Differenz zwischen angewandter Substanz und gefundenem Mo. in mg bei 2
1	30,0	1,10	30.1	1,11	30,4	+ 0,1	+ 0,4
2	30,0	1,11	30.4	1,11	30,4	+ 0,4	+ 0,4
3	30,0	1,09	29 9	1,12	30,7	— 0,1	+ 0,7
4	30,0	1,08	29.6	1,10	30,1	— 0,4	+ 0,1
5	33,3	1,21	33.15	1.20	32,9	— 0,15	— 0,4
6	30,0	1,10	30.1	1,07	29,3	+ 0,1	— 0,7
7	100,0	8,71	101.7	3,78	103,6	+ 1,7	+ 3,6
8	100.0	3,64	99.7	3,63	99,5	— 0,3	— 0,5
9	100,0	3,70	101.4	3,69	101,1	+ 1,4	+ 1.1
10	100,0	3,68	100.8	3,68	100.8	+ 0,8	+ 0,8

Aus der Tabelle ersieht man ferner, daß bei diesem Verfahren die angewandte Menge Morphins als Morphinum purum quantitativ in das Chloroform übergegangen ist. Nach beendigter Titration wurde das Chloroform im Scheidetrichter unter Nachspülen mit Chloroform quantitativ von der wäßrigen Lösung abgetrennt, das Chloroform auf dem Wasserbade verjagt und der Basenwert des zurückgebliebenen Morphins nach Gordin [1]) titriert. Es war nun zu versuchen, ob die soeben geschilderte für reine Morphinlösungen erprobte Methode auch an morphinhaltigen enteiweißten Organextrakten brauchbare Werte gab. Es war nun von vornherein nicht zu erwarten, daß die Morphinbestimmungen durch die freigewordene Säuremenge, wie wir sie soeben schilderten, in Gewebsextrakten durchführbar wäre. Dazu ist die Zusammensetzung der Extrakte eine zu komplizierte. Tatsächlich zeigt sich, daß auch morphinfreie enteiweißte Organextrakte bei der Ausführung mit Chloroform nicht unerhebliche

1) Gordin, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 1899 S. 2871.

Säuremengen frei werden lassen. Dabei kann man beobachten, daß in $CHCl_3$ unlösliche Substanzen organischer Natur in geringer Menge ausfallen. Hingegen war durch das geschilderte Verfahren die Möglichkeit geboten, das Morphin aus den Organextrakten in bequemer Weise in Chloroform überzuführen und dadurch isoliert zur Titration zu bringen. Wir sind also folgendermaßen vorgegangen:

Das auf Morphin zu prüfende tierische Gewebe (feste Gewebe werden in der Wurstmaschine zerkleinert) Flüssigkeit oder Exkret (Flüssigkeiten werden vor der Weiterbehandlung auf dem Wasserbade eingetrocknet) versetzen wir mit der 5—6fachen Menge absoluten Alkohols und lassen es 24 Stunden oder beliebig viel länger stehen. Der Alkohol wird unter öfterem Nachwaschen abgesaugt, auf dem Wasserbade verjagt, der Rückstand in ca. 500 ccm Wasser aufgenommen, dann noch eine Essigsäurehitzecoagulation unter NaCl-Zusatz vorgenommen, wodurch vollkommene Enteiweißung erreicht wird; außerdem wird durch den Essigsäurezusatz sämtliches, etwa in freiem Zustande in Lösung befindliche Morphin an Säure gebunden. Nach dem Erkalten bringen wir auf ein bestimmtes Volum etwa 1000 ccm, entfernen das coagulierte Eiweiß durch Filtrieren und verwenden einen aliquoden Teil des Filtrats zur Isolierung des Morphins. Zur Ausführung des Morphins mittels Chloroform wird ein empfindlicher Indikator zugesetzt, Phenolphthalein oder Lakmus haben sich unter den von mir untersuchten Farbstoffen als geeignet erwiesen. Malachitgrün, Cochenille und Methylorange sowie Lakmoid sind ungeeignet. Am besten hat sich die von mir schon oben erwähnte Mischung von 1prozentiger alkoholischer Lösung von Phenolphthalein und Malachitgrün im Verhältnis 40 : 1 gut bewährt. Die bleibende saure Reaktion nach dem Verschwinden der Rotfärbung mit Phenolphthalein zeigt sich dann nicht durch Farbloswerden an, sondern der grüne Ton des Malachitgrüns tritt deutlich hervor. Bei starker Verdünnung zeigt die neutrale Reaktion einen indigoähnlichen Farbenton an, es empfiehlt sich etwa 5 Tropfen des Indikators hinzuzufügeu. Die in dieser Arbeit angeführten Bestimmungen wurden übrigens mit Phenolphthalein (1 Proz. alkoholisch) ausgeführt. Der neu angegebene Indikator, der in den zuletzt ausgeführten Versuchen zur Anwendung kam, hat den Vorteil, daß die sonst gelbliche Färbung der Organextrakte weniger störend ist. Nachdem in der oben angegebenen Weise durch allmählichen Zusatz verdünnter Natronlauge der Punkt erreicht ist, an dem keine neue Säure durch Ausrühren mehr frei wird, wird das $CHCl_3$ im Scheidetrichter von der wäßrigen Lösung ab-

getrennt, filtriert und nach dem Verdunsten des Chloroforms im Rückstande das Morphin nach der Gordinschen Methode (oben zit.) titrirt. Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß auch mit anderen Alkaloiden, so mit Strychnin, Atropin, Cocain, Coffein angestellte Versuche die Brauchbarkeit der Methode des Ausrührens mit Chloroform aus sehr verdünnten wäßrigen Lösungen gezeigt hat.

Immunisierungsversuche an Ratten.

Als Versuchstier wurde, wie schon erwähnt, die weiße Ratte gewählt. Die Tiere wurden bestimmte Zeit nach der Injektion mit Chloroform getötet und die Körper mit der Wurstmaschine zerkleinert. Es sei erwähnt, daß das ganze Tier vor dem Zerkleinern stets genau gewogen wurde; das Gehäcksel wurde wiederum gewogen und die 2—8 g Rattenkörper betragenden Gewichtsverluste bei der endgültigen Berechnung der Gesamtmorphinmenge in Berücksichtigung gezogen. Die Ratten vertragen relativ hohe Dosen von Morphin, etwa pro Kilo 10 mal so viel als der Hund, 100 mal pro Kilo soviel als der Mensch. Ich benutzte stets Tiere derselben Rasse. Tiere mittlerer Größe von etwa 100 g ertragen relativ mehr Morphin als die ganz kleinen von 50 g und mehr als die sehr großen bis zu 300 g. Zu hohe Außentemperatur schwächt ihre Resistenz etwas ab.

Die Tiere wurden 3 Tage vor Versuch auf gleiche Kost gesetzt. Das Morphin wurde in salzsaurer Lösung, die genau 3 Proz. Morphinum purum enthielt, unter die Rückenhaut eingespritzt. Sehr wenig wirksame Dosen sind 5 mg Morphinum purum pro 100 g Ratte; dabei findet sich als einziges Symptom, außer dem etwas soporösen Zustand, ein merkwürdiger tonischer Erregungszustand der Schwanzmuskulatur, auf den ich sogleich nochmals eingehen werde. Schwere Vergiftungserscheinungen rufen Gaben von 15 mg pro 100 g Ratte ab hervor. Ein Beispiel soll die Erscheinungen illustrieren.

Versuch: Ratte, sehr lebhaftes Tier, Gewicht: 138 g erhält um 12 Uhr 20 Min. 60 mg Morphinum purum subkutan, d. i. 43,5 mg pro 100 g Ratte.

12 Uhr 25 Min. Ratte sitzt ruhig in ihrem Glas, den Kopf nahe am Boden, läßt sich ruhig am Schwanz in die Höhe heben, ohne Beißversuche. Der Schwanz wird sonderbar steif gehalten, es besteht eine tonische Kontraktion der Schwanzmuskulatur. — Die Lebendigkeit verliert sich zuerst, dann die Eigenwilligkeit. Die Impulse zu spontanen Bewegungen fehlen; obwohl Bewegungsfähigkeit vorhanden ist, läuft das frei auf den Tisch gesetzte Tier nicht fort.

12 Uhr 35 Min. Cornealreflex fehlt.

12 Uhr 40 Min. Nach und nach sind leichte Störungen der Coordination aufgetreten. Das Sitzen auf der Unterlage hat gewisse Defekte

erlitten, aus der Rückenlage kehrt das Tier langsam und unbeholfen zurück. Beginnende Katalepsie. Pupillen eng. Lidspalte maximal erweitert. Exophthalmus.

12 Uhr 48 Min. Ausgesprochene Katalepsie.

Man kann demnach sagen: Im Anfang der Morphinvergiftung ist die Reflexerregbarkeit herabgesetzt, es schwinden zunächst die Reflexe der Hirnnerven, wie z. B. der Cornealreflex — Dagegen macht sich eine halbe Stunde später beim Versuchstier gesteigerte Reflexerregbarkeit bemerkbar.

1 Uhr 20 Min. Beim Klopfen an das Glas zuckt das Tier stark zusammen. Cornealreflex fehlt noch. 25 Minuten später um

1 Uhr 45 Min. ist der Cornealreflex wiedergekehrt. Beim Auslösen desselben bekommt das Tier starke Zuckungen, dann einen Krampfanfall, nach diesem ist das Tier eine Zeit lang Reizen nicht zugänglich.

2 Uhr 1 Min. Spontane Krampfanfälle, die sich beim Aufsetzen auf den Tisch wiederholen. Es sind heftige Anfälle von klonischen Krämpfen.

3 Uhr 30 Min. Beim Klopfen an das Glas klonische Zuckungen.

5 Uhr. Es werden 2 Anfälle von heftigen klonischen Krämpfen beobachtet der 4 Extremitäten und der Kaumuskulatur, Zittern und Zappeln. Vor dem Ausbruch der Krämpfe ist das Tier ruhig, alle Muskeln sind gespannt, das ganze Tier zeigt feinschlägiges Zittern.

5 Uhr 33 Min. Tod im spontanen Krampf.

Wie sonst in der akuten Morphin-Vergiftung bei anderen Tierarten [1]) erlischt somit auch bei der Ratte die Funktion der einzelnen Hirnteile nacheinander, vom Großhirn beginnend. Im ersten Stadium verschwinden die Reflexe, zunächst die der Gehirnnerven (Cornealreflex!). Wie beim Frosch sehen wir ein zweites Stadium, das der gesteigerten Reflexerregbarkeit, auftreten. Die während des Lähmungsstadiums abgeschwächten Reflexe kehren dann allmählich wieder und sind beträchtlich über die Norm hinaus gesteigert. Die Reflexe kehren in der umgekehrten Reihenfolge, in der sie erloschen sind, wieder. Endlich kommt es zu spontanen klonischen Krämpfen. Tritt Erholung ein, so gleichen sich die zuerst aufgetretenen Störungen am spätesten aus. Die Vergiftungserscheinungen sind nicht immer so typisch wie in dem angeführten Versuch. Es kommen je nach der Dosis, sowie nach individueller Empfänglichkeit alle Stadien, von der tonischen Kontraktion der Schwanzmuskulatur bis zu dem soeben geschilderten Symptomenkomplex vor, auch ist die Dauer der verschiedenen Stadien variabel. Der anfängliche soporöse Zustand sowie das folgende Erregungsstadium sind jedoch schon nach 15 mg pro 100 g Ratte immer ausgeprägt.

In allen schweren akuten Vergiftungen fehlen Harn und faeces, die stopfende Wirkung des Morphins macht sich auch bei der Ratte bemerkbar.

1) Vergl. Kunkel, Handbuch der Toxikologie.

Die mittlere letal wirkende Dosis bei nicht gewöhnten Tieren ist nach meinen Versuchen auf 40 mg pro 100 g Ratte anzusehen. Absolut tödlich wirken 60 mg Morphinum purum, was aus folgender Tabelle zu ersehen ist:

Tabelle 3.

Einmal injizierte Morphindosis angegeben in mg Morph. pur. pro 100 g Ratte	Zahl der infolge dieser Injektionen gestorbenen Ratten	Zahl der überlebenden Tiere
5 bis 20 mg	24 Ratten	39 Ratten
21 " 30 "	19 "	13 "
31 " 40 "	9 "	3 "
41 " 50 "	11 "	1 "
51 " 60 "	10 "	keine
61 " 70 "	10 "	keine
71 " 83 "	2 "	keine

Oft gehen die Tiere besonders nach hohen Dosen noch zu Grunde, auch wenn sie das Erregungsstadium schon überstanden haben. Nachträglich stockt dann die Respiration, während das Herz noch schlägt, und durch künstliche Atmung konnte der Tod in einigen Fällen vermieden werden, wobei rhythmische Kompressionen des Thorax mit dem Daumen Ein- und Ausatmung bewirkten. Die absolut letale Dosis wurde deshalb so viel höher als die mittlere letale Dosis angenommen, weil in einem Falle von 12 Versuchen eine Ratte mit 50 mg pro 100 g Ratte noch am Leben blieb.

Die Ratte gehört zu den Versuchstieren, die man relativ leicht an große Morphingaben gewöhnen kann, Ich bezeichne eine Ratte als morphinimmun, wenn sie nach Immunisierung mehr als die von mir als absolut letal ermittelte Dosis von 60 mg pro 100 g Ratte erträgt, ohne zu sterben, ja ohne bemerkenswerte Erscheinungen der akuten Morphinvergiftung zu zeigen. Ein klassischer Beweis für die Tatsache, daß eine Ratte immun ist, ist gegeben, wenn die immunisierten Tiere, was oft vorkommt, etwa eine halbe oder 1 Stunde post injectionem in normaler Weise fressen, zu einer Zeit nach der Vergiftung, nach der andre mit derselben Dosis behandelte nicht gewöhnte Tiere schwerste Vergiftungserscheinungen zeigen. Bisweilen kommt es vor, daß Immunratten nach der Injektion ab und zu mit Pausen schwache Zuckungen des Kopfes nach oben zeigen. Daß bei der Immunisierung die Individualität der Tiere eine große Rolle spielt, liegt auf der Hand. Im allgemeinen gewöhnt sich die Ratte leicht an das Morphin. In der kurzen Zeit von 14 Tagen kann man von 14 mg Anfangsdosis pro 100 g Ratte auf 60 mg pro 100 steigen. Als einzige Schädigung tritt

dabei eine Abnahme des Körpergewichts von etwa 10—20 Proz. ein, bedingt durch die in den ersten Tagen herabgesetzte Freßlust. (Bei der Immunisierung ist es zweckmäßig, die Injektionen des abends vorzunehmen, damit es den bei Tage fressenden zahmen Ratten ermöglicht ist, sich in möglichst bestem Ernährungszustand zu halten. Die Zeit nach der Injektion, während der die Freßlust hauptsächlich herabgesetzt ist, fällt dann in die Nacht).

Während der Immunisierung wird der Organismus der stopfenden Wirkung des Morphins gegenüber weniger empfindlich. Nach wenigen Tagen treten Harn und faeces wieder regelmäßig auf. Ich lasse nun einen Immunisierungsversuch als Beispiel folgen.

Immunisierungsversuch:
Ratte, sehr lebhaft, Injektion des Mo in salzsaurer Lösung unter die Rückenhaut.

Tag	Stunde	Injizierte Menge Mo. pur.	Bem.
12. August 1907	6 Uhr abends	27,0 mg	Bewirkt oben geschilderten Zustand, am nächsten Morgen erholt
13. " "	7 " "	27,0 "	Dasselbe etwas schwächer
14. " "	6 Uhr 15 Min. abds.	30,0 "	
15. " "	5 " 25 " "	33,0 "	
16. " "	4 " 30 " "	36,0 "	
17. " "	5 " 30 " "	39,0 "	
18. " "	6 Uhr abends	42,0 "	Symptome nur ganz schwach bemerkbar, 10 Uhr abends erholt
19. " "	6 " "	45,0 "	
20. " "	6 " "	48,0 "	Kurze Zeit nach Injektion etwas soporös
21. " "	6 " "	51,0 "	Keine Symptome
22. " "	6 " "	54,0 "	Keine Wirkung, um 6 Uhr 30 Min. frißt das Tier ein Stück Brot

Das Tier wurde am 23. August 6 Uhr abends getötet und chemisch auf seinen Gehalt an Morphin untersucht (cf. weiter unten).

Das Gewicht des Tieres sank während des Versuches von 88 g auf 76 g herab.

Auf 100 gr Ratte beträgt in diesem Versuch:

die Anfangsdosis 30,7 mg
die Enddosis 71,1 mg.

Bei lange dauernder Morphinbehandlung wird die Haut der Tiere spröde, trocken und verliert den allgemeinen Turgor. Es ist ratsam, bei einer niedrigen Dosis von ca. 15 mg Morphin pur. pro 100 g Ratte die Immunisierung anzufangen, da die Gewöhnung in den

ersten Tagen sehr schwierig ist. Es gehen nach der 1. bis 4. Injektion ungefähr 50 Proz. von den Tieren zugrunde, später dann noch 15 Proz.

Steigt man mit den einzelnen Dosen zu rasch an, so treten Erscheinungen der akuten Vergiftung auf.

Die von Immunratten höchst ertragene Dosis übersteigt die bei nicht vorbehandelten Tieren von mir als absolut letal festgestellte Menge nicht sehr beträchtlich. Bei etwa 80 mg pro 100 g Ratte verenden die Immunratten meist plötzlich, ohne Symptome zu zeigen.

In meinem Versuchsplan war die Aufgabe gegeben, die von mir gewählten kleinen Versuchstiere (Ratten) in toto zu extrahieren und die im Rattenkörper befindliche Morphinmenge in Extrakt zu bestimmen. Weitere Versuche ergaben vorerst, daß morphinfreie Rattenkörper bei dem von mir angewandten Verfahren nur so minimale Werte nach Gordin liefern, daß wir davon absehen können. (Tab. 4.)

Weitere Versuche, in denen ich den Ratten Morphindosen von 10,0 cg pro 100 g Ratte injizierte, die Tiere unmittelbar darauf tötete und prüfte, wieviel von dem injizierten Morphin sich in dem Extrakt mit dem geschilderten Verfahren wiederfinden konnte, zeigen, daß die Methode befriedigende Resultate gibt.

Ich stelle die Versuche in der Tabelle 5 zusammen. Wir sehen, daß die Fehlergrenzen sehr gering sind.

Tabelle 4.

Menge des morphinfreien Rattenkörpers in Gramm nach dem Zerkleinern in der Wurstmaschine	Ergebnis der Morphinbestimmung nach der angegebenen Methode in ccm $\frac{n}{20}$ NaOH	Die vorigen ccm $\frac{n}{20}$ NaOH als mg Morphin pur. berechnet
1. 50 g Ratte	+ 0,10 ccm $\frac{n}{20}$ NaOH	+ 1,4 mg
2. 50 „ „	÷ 0,09 „ „ „	÷ 1,2 „
3. 50 „ „	÷ 0,03 „ „ „	÷ 0,4 „
4. 50 „ „	÷ 0,06 „ „ „	÷ 0,8 „
5. 50 „ „	÷ 0,02 „ „ „	+ 0,3 „

Tabelle 5.

Menge der Rattenkörper in g	Vorher zugegebene Morphinmenge in mg Morp. pur.	Wiedergefundene Morphinmenge in mg Morph. pur. (Nach der angegebenen Methode)	Abweichungen in mg Morph. pur.
1. 50 g Ratte	49,7 mg	48,0 mg	— 1,7 mg
2. 50 „ „	50,7 „	50,9 „	+ 0,2 „
3. 50 „ „	50,1 „	49,2 „	— 0,9 „
4. 50 „ „	50,9 „	49,1 „	— 1,8 „
5. 50 „ „	49,1 „	51,3 „	+ 2,2 „

Es war nun die Aufgabe gegeben, das Verhalten des Morphins im Organismus immunisierter Tiere mit dem Verhalten bei der nicht gewöhnten Ratte zu vergleichen. Das Faustsche Phänomen der gesteigerten Zerstörbarkeit des Morphins in dem morphingewöhnten Organismus ließ sich auch an der Ratte nachweisen, doch stellen sich diesem Nachweis an der Ratte gewisse Hindernisse entgegen. Am Hunde konnte Faust feststellen, daß bei fortgesetzter Einführung immer weniger Morphin in den Ausscheidungen erscheint. An der Ratte tritt aber die stopfende Wirkung und die Harnverhaltung so sehr in den Vordergrund, daß die nicht vorbehandelte Ratte während der Dauer der prägnanten akuten Morphinvergiftung keinen Kot ausscheidet. Doch konnte durch Bestimmung des im ganzen Organismus, bestimmte Zeit nach der Vergiftung zurückgebliebenen Morphins an nicht vorbehandelten und immunisierten Tieren der Nachweis erbracht werden, daß die Immunratten das Morphin tatsächlich rascher zerstören, als die nicht vorbehandelten Tiere. Aber auch die Immunratten brauchen einige Stunden, um die gleichen Dosen zu zerstören, z. B. waren in einem Versuche an einer Immunratte von 87 g (Dauer der Immunisierung 15 Tage) mit 57,0 mg Morphin pur. Enddosis, d. i. 65,5 mg pro 100 g Ratte im Verlaufe von 4½ Stunden 90,17 Proz. Morphin pur. zerstört worden. Die folgende Tabelle wird nun weiteres berichten.

Tabelle 6.

Immunratten, 13 Tage lang immunisiert, Anfangsgabe 6,0 mg pro 100 g Ratte **eine** Stunde nach der letzten Injektion getötet und nach dem angegebenen Verfahren verarbeitet.

	Endgewicht der immunis. Tiere in g	Letzte Dosis in mg Morph. pur.	Letzte Dosis in mg Morph. pur. pro 100 g Ratte	Wiedergefundene Menge in mg Morph. pur.		Zerstörte Menge Morph. pur in Prozenten der eingeführt. Dosis
				in toto	pro 100 g Ratte	
1	102 g	72,0 mg M. p.	71,6 mg M. p.	52.4 mg	51,4 mg	27,23 Proz.
2	96 "	72,0 " " "	75,0 " " "	60,9 "	63,4 "	16,81 "
3	109 "	72,0 " " "	66.0 " " "	53,7 "	49,3 "	25,42 "
4	86 "	72,0 " " "	83,7 " " "	37,2 "	43,3 "	48,34 "
5	94 "	72,0 " " "	74,2 " " "	58,8 "	60,6 "	19,73 "
6	84 "	72,0 " " "	85,7 " " "	47,8 "	56,9 "	33,61 "

Zum Vergleich führen wir nun eine Tabelle an, die zeigt, wieviel nicht immunisierte Ratten von hohen Morphindosen zu zerstören vermögen.

Tabelle 7.

	Gewicht der nicht gewöhnten Ratte in g	Einmalige Dosis von Morphin in mg Morph. pur.	Dosis in mg Morph. pur pro 100 g Ratte	Zeit in Stunden zwischen Injektion und erfolgtem Tod	Menge Morph. pur. in mg gefunden	Dasselbe pro 100 g Ratte in mg Morph pur.	Zerstörte Morphinmenge in Prozenten der eingeführten Dosis
1	105 g	60,0 mg	57,1 mg	1 Std. 20 Min.	56.5 mg	53,8 mg	5,84 Proz.
2	70 "	50,0 "	71,4 "	2 " 05 "	44,3 "	63,3 "	11.34 "
3	61 "	30,0 "	49.2 "	2 " 43 "	21,7 "	35,8 "	27,67 "
4	102 "	50,0 "	49,0 "	4 " 30 "	38,8 "	38,0 "	22,40 "
5	138 "	60,0 "	43,5 "	5 " 13 "	35,2 "	45,4 "	41,33 "
6	111 "	50,0 "	45,0 "	6 " 54 "	30.9 "	27,8 "	39,82 "

Aus der Tabelle 7 ist ersichtlich, daß z. B. von der eingeführten Dosis in den ersten 2 Stunden ca. 12 Proz. zerstört werden und bei der fortschreitenden Zerstörung in 6 Stunden bis 40 Proz. des eingeführten Morphins verschwinden. Vergleichen wir damit die Immunratten in der Tab. 6, so ergibt sich, daß diese in der viel kürzeren Zeit von einer Stunde von der größeren Dosis von 72,0 mg pro 100 g Ratte imstande sind, 17—48 Proz. zu zerstören (Vers. 1—6). In den meisten der hier angeführten Versuche fehlten Ausscheidungen durch Harn und Kot während der Stunden nach der Injektion vollständig; waren solche vorhanden, so wurden Harn und Kot mitverarbeitet. Dies gilt für alle Versuche der Arbeit.

Es ergibt sich also, daß die immunisierten Ratten das Morphin in der Tat rascher zu zerstören vermögen als normale. Als eine weitere Bestätigung der von Faust am Hunde erhobenen Befunde kann es gelten, daß die Faeces von Immunratten auch bei der qualitativen Prüfung auf Morphin mit Fröhdes Reagenz sich als morphinfrei erwiesen. Den Kot von Neuratten konnte ich damit nicht vergleichen, da die sichere stopfende Wirkung des Morphins dies vereitelte. Neben dem Fröhde Reagenz wurde auch Marquis-Reagenz[1]) angewandt. Aus dem Versuch geht demnach hervor, daß bei der Ratte wie beim Hunde mit der Gewöhnung an das Morphin auch eine gesteigerte Fähigkeit zur Zerstörung des Giftes Hand in Hand geht. Um nun die eingangs aufgeworfene Frage zu beantworten, ob die gesteigerte Fähigkeit, das Morphin zu zerstören, als einzige Ursache für die Unempfindlichkeit der Immuntiere anzusehen ist, untersuchte ich, wie aus der Tabelle 6 hervorgeht, welche Menge von Morphin sich zu derjenigen Zeit in dem Körper der Immunratte noch findet, in

1) Marquis, Koberts Arbeiten aus dem pharm. Institut zu Dorpat, Bd. XIV S. 130.

der bei dem nicht vorbehandelten Tier der Höhepunkt der Vergiftungserscheinungen zu erwarten wäre. Diese Zeit liegt zwischen $^1/_2$ und $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion. Die in der Tabelle 6 angeführten Versuche zeigen, daß bei dem an Morphin gewöhnten Tiere eine Stunde nach der Giftzufuhr noch eine so große Menge des Giftes unzerstört geblieben ist, daß nicht vorbehandelte Tiere an derselben schwer erkranken würden.

Es finden sich in den Versuchen der Tab. 6 eine Stunde nach der Injektion noch 43,3 bis 63,4 mg Morphin pur. vor. Dies sind Mengen, die die mittlere letale Dosis von 4 cg pro 100 g Ratte (vgl. oben) stets übersteigen, ja in Nr. 5 und 6 sogar größer sind, als die absolut letale Morphinmenge (6 cg vgl. oben). Daraus muß geschlossen werden, daß auch unabhängig von der gesteigerten Fähigkeit der Morphinzerstörung eine celluläre Unempfindlichkeit gegen das Morphin besteht.

Gegen diesen Schluß ist noch der Einwand möglich, daß bei der Immunratte zwar eine Stunde nach der Injektion noch eine für nichtvorbehandelte Tiere letale Morphindosis im gesamten Körper enthalten sein könnte, daß sie sich aber in einer anderen Verteilung als bei nicht vorbehandelten findet. Die Fähigkeit zur Morphinzerstörung der könnte in den verschiedenen Geweben des Körpers in verschiedenem Maße zugenommen haben. Wenn nun das Zentralnervensystem diese Fähigkeit in besonders hohem Grade erlangt hätte, so könnte im Gesamtorganismus noch eine sonst letale Dosis vorhanden sein, ohne daß sich eine Giftwirkung geltend machen müßte. Infolge einer besonders ausgiebigen Zerstörung im Zentralnervensystem könnte es dann nicht zu einer ausreichenden Konzentration im giftempfindlichen Organe kommen. Dieser Einwand, daß die Fähigkeit zur Morphinzerstörung im Nervensystem ganz besonders zugenommen habe und daß das Nervensystem der immunisierten Tiere das Morphin so rasch zerstört, daß auch unmittelbar nach der Injektion keine genügende Morphinmenge auf das giftempfindliche Organ einwirken kann, mußte umsomehr geprüft werden, als Cloëtta[1]) ein Zerstörungsvermögen des Gehirns für Morphin und die Steigerung desselben bei der Gewöhnung behauptet hat. Ich habe zur Prüfung des Einwandes die Versuche von Cloëtta wiederholt, soweit sie sich auf den Vergleich der Morphinzerstörung durch das Gehirn normaler und immunisierter Tiere in vitro beziehen. Cloëtta hat das Gehirn frisch getöteter Tiere fein zermahlen, mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und

1) Cloëtta, a. a. O.

mit etwa 0,1 g Morph. hydrochlor. unter Umschüttelung 3—4 Stunden lang bei 39° unter einem Sauerstoffstrom gehalten. Bei Anwendung normalen Gehirns fand er 34 und 44 Proz. der zugesetzten Morphinmenge nicht wieder und schloß daraus, daß eine oxydative Zersetzung des Morphins unter den genannten Bedingungen durch Gehirnsubstanz auch extra corpus stattfindet. Der gleiche Versuch mit dem Gehirn monatelang vorbehandelter Kaninchen ergab ihm eine viel bedeutendere Abnahme. In dem einen der beiden angeführten Versuche (S. 479) verschwanden innerhalb 4 Stunden bei Sauerstoffdurchleitung und 39° C 71 Proz., in anderem Falle sogar 100 Proz. des zugesetzten Giftes, in Anbetracht der Kleinheit des Kaninchengehirns ein ganz enormes Zerstörungsvermögen.

Ich überzeugte mich zunächst aus methodischen Gründen, daß reines Morphin in physiologischer Kochsalzlösung oder Ringerscher Lösung bei 37,5° C. unter beständiger Sauerstoffdurchleitung im Ostwaldschen Wasserbade innerhalb 4 Stunden nicht abnimmt. Ich führe die betr. Versuche zugleich als methodische Belege für meine Methode auf. (Tab. 8).

Tabelle 8.

Reine Lösungen von Morphin hydrochl. in physiologischer Kochsalzlösung (4 u. 5) resp. Ringerscher Lösung (1, 2 u. 3) 4 Stunden lang bei 37,5° C im Ostwaldschen Thermostaten unter beständiger Sauerstoff-Durchleitung belassen. Darnach das Mo. nach Gordin wieder bestimmt.

	Angewandte Menge Morphin in gr Morph. pur.	Zugesetzte Ringer- resp. physiolog. Kochsalzlösung	Wiedergefundene Morphinmenge in gr Morph. pur.
1	0,1059 g	200 ccm Ringer-Lösungen	0,1019 g Morph. pur.
2	0,0490 "	200 " " "	0,0482 " " "
3	0,0460 "	200 " " "	0,0438 " " "
4	0,1049 "	200 ccm physiol. Kochsalzlg.	0,0975 " " "
5	0,0751 "	200 " " "	0,0740 " " "

Bei den entsprechenden Gehirnversuchen hielt ich mich möglichst an die von Cloetta eingehaltenen Versuchsbedingungen. Das zerkleinerte Gehirn wurde in physiologische Kochsalzlösung von 37,5° im Ostwaldschen Wasserbade 4 Stunden lang auf der betreffenden Temperatur gehalten, unter Sauerstoffdurchleitung nach vorherigem Morphinzusatz. Nach Ablauf dieser Zeit wurde nach der oben geschilderten Methode das Morphin bestimmt. (Tab. 9.)

Ich konnte demnach unter den von Cloetta angegebenen Bedingungen keinerlei Zerstörung des Morphins durch die Gehirnsubstanz normaler Tiere extra corpus nachweisen, weder bei der Anwendung von 20 Gramm Hundegehirn, noch vom Kaninchengehirn,

dessen sich auch Cloetta bediente, noch bei Rattengehirn, das mich zur Kritik meiner eigenen Versuche besonders interessieren mußte.

Tabelle 9.

	Gehirngewicht in Gramm	Tierart	Zugesetzte Morphinmenge in g Morph. pur.	Wiedergefundene Morphinmenge in g Morph. pur.
1	4 g Gehirn	Kaninchen	0,0460 g	0,0482 g
2	4 " "	"	0,0940 "	0,0943 "
3	20 " "	Hund	0,0491 "	0,0449 "
4	1,2 " "	Ratte	0,0460 "	0,0450 "
5	1,0 " "	"	0,0460 "	0,0448 "

Bevor ich die gleichen Versuche mit dem Gehirne immunisierter Ratten anstellte, mußte geprüft werden, ob bei der Tötung der Tiere nach einer gewissen Zeit nach der letzten Injektion sich noch Reste der letzten Giftdosis im Gehirn immunisierter Ratten finden. Es zeigte sich, daß 17 Stunden nach der letzten Dosis, die einer 13 Tage lang vorbereiteten Ratte von 118 g Körpergewicht in Höhe von 72 mg d. i. 61 mg pro 100 g Ratte injiziert worden war, überhaupt in dem ganzen Rattenkörper, der in toto auf Morphin geprüft wurde, nichts von dem Alkaloid mehr nachzuweisen war. Die eine Hälfte des Extrakts ergab bei dem quantitativen Verfahren 0 mg Morphin, und in der anderen Hälfte ließ sich auch qualitativ mittels Fröhde-Reagenz kein Morphin im Extrakt nachweisen. Das Gehirn von drei anderen Ratten derselben Serie wurde gleichzeitig mit dem Rückenmark nach der Tötung der Tiere in gleicher Weise wie in den früheren Versuchen 4 Stunden lang bei Sauerstoffdurchleitung im Ostwaldschen Thermostaten belassen. Das Resultat ist aus der folgenden Tabelle 10 ersichtlich.

Tabelle 10.

	Gesamtgewicht von Hirn und Rückenmark der Immunratten in Gramm	Angewandte Menge Morph. pur. in g	Wiedergefundene Menge Morphin pur. in g
1	1,2 g	0,0460 g	0,0428 g
2	1,1 "	0,0571 "	0,0570 "
3	1,3 "	0,0460 "	0,0455 "

Man könnte dagegen einwenden, daß das Gewicht des Rattengehirns ein zu kleines sei, um eine nachweisbare Morphinzerstörung extra corpus erwarten zu können. Da aber der Versuch nur angestellt wurde, um zu prüfen, ob man aus dem Verhalten des Gehirns immunisierter Tiere außerhalb des Organismus auf eine gesteigerte Morphinzerstörung im Nervensystem schließen könne, wie

dies Cloëtta getan hat, so scheint uns die Kleinheit des angewandten Gehirns die Verwertbarkeit der Versuche nicht zu beeinträchtigen. Wäre eine gesteigerte Morphinzerstörung in dem Gehirn der Immuntiere, die sich extra corpus hätte nachweisen lassen, die Ursache der cellulären Immunität, so müßte sie auch bei dem kleinen Gehirngewicht der Ratte hervortreten, da der Rattenkörper pro Kilo ca. 10 mal mehr Morphin als der Hund und pro Kilo ca. 100 mal mehr als der Mensch erträgt und dem Rattengehirn demnach ein entsprechend hohes Zerstörungsvermögen zugeschrieben werden müßte. Inwieweit die celluläre Imunität d. h. die Unempfindlichkeit des Nervensystems immunisierter Tiere gegenüber Morphin auf einer in diesem Organ sich abspielenden rascher Zerstörung des Giftes beruht, die wir nicht extra corpus nachahmen können, ist eine offene Frage. Es liegen aber bisher keine Beweise für eine solche Auffassung vor. Hingegen geht aus meinen Versuchen einwandsfrei hervor, daß in dem Gesamtorganismus einer immunisierten Ratte zu einer Zeit, in der an nicht vorbehandelten Tieren die Höhe der Vergiftungserscheinungen zu erwarten wäre, noch Morphinmengen enthalten sind, die normale Tiere schwer vergiften würden. Darnach scheint die Gewöhnung an Morphin zweierlei Ursachen zu haben: erstlich nimmt das Zerstörungsvermögen für Morphin bei fortdauernder Zufuhr zu, wie dies Faust am Hunde erwiesen hat und ich an der Ratte bestätigen konnte. Dadurch wird zum Teil schon innerhalb der ersten Stunden die Giftdosis herabgesetzt, die auf das gewöhnte Tier einwirken kann. In der ersten Stunde nach der Injektion zirkuliert aber immerhin noch eine so große Giftmenge, ohne wirksam zu sein, daß wir als zweite Ursache der Unempfindlichkeit vorbehandelter Tiere noch eine celluläre Immunität annehmen müssen. Worauf diese beruht, darüber läßt sich derzeit nichts aussagen.

XX.

(Aus dem pharmakologischen Institut der K. Tierärztlichen Hochschule zu München.)

Über Sapotoxin und Sapogenin von Agrostemma Githago.

Von

J. Brandl.

II. Mitteilung.

Chemischer Teil.

(Gemeinsam mit Herrn Dr. E. Mayr.)

Wie früher[1]) mitgeteilt, wurde unser rohes Agrostemma-Sapotoxin nach dem bekannten Bleiverfahren gereinigt, der aus dem basisch-essigsauren Bleiniederschlag gewonnene Körper mit heißem Alkohol erschöpft und die in der Kälte ausfallenden Mengen als reines Sapotoxin angesprochen. In dem Trockenrückstande der Mutterlauge wurde wegen dessen größerer Löslichkeit in absolutem Alkohol eine neue Saponinsubstanz vermutet. Genauere Untersuchungen ließen eine Unterscheidumg von dem bereits beschriebenen Sapotoxin nicht zu. Hingegen konnten wir nachweisen, daß in dem Niederschlag, der bei der Reinigung unseres Sapotoxins mit Bleiacetat entsteht, eine zweite Saponinsubstanz saurer Natur enthalten ist, im Gegensatz zu Kruskal[2]), der bei seiner Darstellungsmethode des Sapotoxins in dem Bleiacetatniederschlag kein zweites Saponin vorfand.

Wir haben unser Rohsapotoxin in Wasser gelöst, mit Bleiacetat versetzt und den breiigen Niederschlag zunächst gründlich mit Wasser nachgewaschen; darauf wurde er mit Wasser angeschlemmt, mit Schwefelwasserstoff zersetzt, nach Zusatz von Alkohol die Lösung

1) Dieses Archiv B. 54 S. 248.

2) Arbeiten des pharmakolog. Instituts zu Dorpat VI. S. 105.

filtriert, letztere durch Einblasen von Luft vom Schwefelwasserstoff befreit und auf dem Wasserbade fast ganz eingedampft. Der Rückstand wurde noch warm mit absolutem Alkohol angerührt und das sich fest abscheidende rohe Saponin abgesaugt. Zur weiteren Reinigung wurden 18 g davon in 100 g Methylalkohol durch Erwärmen möglichst gelöst und filtriert (Rückstand ca. 2,5 g mit 0,85 Proz. Aschengehalt). Das methylalkoholische Filtrat bildete beim Abkühlen fast keinen Niederschlag, konnte aber mit 4 Teilen absoluten Alkohols gefällt werden. Das Saponin wurde dann abgesaugt, mit absolutem Alkohol gewaschen und auf Ton getrocknet. Wir erhielten es in einer Ausbeute von 6—7 Proz. des Rohsapotoxins und nennen es Agrostemma-Säure. Sie ist von weißbräunlicher Farbe, löst sich fast farblos in Wasser auf mit saurer Reaktion auf Lakmuspapier (wie auch Sapotoxin), ist frei von Gerbsäure, gibt mit Bleiacetat weißliche Fällung (oft erst nach einigen Sekunden), mit viel Barytwasser einen bleibenden weißen Niederschlag. Konz. Schwefelsäure löst die Agrostemmasäure anfangs mit gelblicher Farbe, die allmählich in Rot übergeht und dann im Spektrum bei E ein Absorptionsband zeigt. Salpetersäure löst sie mit gelbroter Farbe, Ammoniak und Eisenchlorid rufen in ihren wässrigen Lösungen eine gelbe Farbe hervor. Ammoniakalische Silberlösung wird beim Kochen durch Agrostemmasäure reduziert, Kaliumpermanganat in alkalischer kalter Lösung sofort entfärbt, Fehlingslösung wird nicht reduziert. Auf dem Platinblech entwickelt die Säure beim Verbrennen ein rußig brennendes Gas und hinterläßt fast keinen Rückstand. Zur Analyse wurde die Säure bei 100° getrocknet und im Vacuum aufbewahrt.

1. Aschenbestimmung.

0,3139 g Substanz hinterließen 0,0004 g Rückstand = 0,13 Proz.

1. Elementaranalyse.

0,2076 g Substanz gaben 0,4134 g CO_2 entsprechend 0,1127 g C und
0,1363 g H_2O „ 0,0151 g H
C = 54,29 Proz, H = 7,27 Proz.

2. Aschenbestimmung.

0,4530 g Substanz hinterließen 0,001 g Rückstand = 0,22 Proz.

2. Elementaranalyse.

0,2481 g Substanz gaben 0,4947 g CO_2 entsprechend 0,1349 g C und
0,1702 g H_2O „ 0,0189 g H
C = 54,37 Proz., H = 7,62 Proz.

Molekulargewichtsbestimmungen.

1. 0,5135 g Substanz (mit 0,22 Proz. Aschengehalt) gaben in 11,438 g H_2O eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,03°, entsprechend einem Molekulargewicht von: 2768.

2. 0,4470 g Substanz (mit 0,22 Proz. Aschengehalt) gaben in 14,1274 g H_2O eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,022°, entsprechend einem Molekulargewicht von: **2660.**

3. 0,4343 g Substanz (mit 0,13 Proz. Aschengehalt) gaben in 12,7275 g H_2O eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,027°, entsprechend einem Molekulargewicht von: **2328.**

Ein Vergleich der chemischen und physikalischen Eigenschaften von Agrostemma-Sapotoxin[1]) und Agrostemma-Säure zeigt, daß wesentliche Unterschiede nur im Verhalten beider Körper zu Bleiacetatlösung und im Molekulargewicht bestehen. Reines A-Sapotoxin gibt nie eine Fällung mit Bleiacetat, Agrostemma-Säure dagegen immer, worauf ja Kobert[2]) gerade den Unterschied zwischen sauren und neutralen Saponinen gründet. Agrostemmasäure zeigt ein bedeutend höheres Molekulargewicht als das A-Sapotoxin.

Bei der Spaltung von Agrostemmasäure mit verdünnter Schwefelsäure entstehen die nämlichen Produkte wie bei der Spaltung von Agrostemma-Sapotoxin.[3])

Spaltung der Agrostemmasäure.

9,0587 g Substanz wurden mit 150 g 4 proz. Schwefelsäure durch zweistündiges Kochen im gesättigten Kochsalzbad gespalten, wie bei A-Sapotoxin angegeben ist. An rohem Sapogenin erhielten wir 3,4518 g = 38,1 Proz. der angewandten Agrostemmasäure. Durch Reinigung mit Essigäther und nachherige Kristallisation aus Alkohol von 90 Vol. Proz. erhielten wir das Sapogenin mit den bereits beschriebenen Eigenschaften.

Elementaranalyse.

0,1907 g Substanz gaben 0,4653 g CO_2 entsprechend 0,1269 g C und 0,1485 g H_2O „ 0,0165 g H

Gefunden:	Berechnet für Sapogenin[4]) $C_{35}H_{54}O_{10}$
C = 66,54 Proz., H = 8,65 Proz.	C = 66,24 Proz., H = 8,52 Proz.

Im neutralisierten wässerigen, weingelben Filtrat von 3,4518 g Rohsapogenin wurde der Zuckergehalt nach der Soxhletschen Methode mit Fehlingscher Lösung quantitativ bestimmt. Wir fanden auf Glukose berechnet 4,59 g Zucker = 50,67 Prozent.

Bei dem analogen Spaltungsversuch von A-Sapotoxin wurde ein Zuckergehalt von 51,92 Prozent gefunden.

---

1) Dieses Archiv B. 54 S. 249.

2) Kobert Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen 1904 S. 7.

3) Dieses Archiv Bd. 54 S. 251.

4) Ebenda S. 254.

Untersuchung der Zuckerarten, welche bei der Spaltung der beiden Saponine entstehen.

In unserer ersten Mitteilung haben wir bereits beschrieben, wie wir das Zuckergemisch nach der Saponinspaltung als Sirup isoliert haben, daß ferner dieser Sirup optisch inaktiv war, mit gewaschener Bierhefe innerhalb 24 Stunden keine Gärung zeigte und die Furfurolreaktion gab. Es ist dort auch mitgeteilt[1]) worden, daß wir aus demselben mit Phenylhydrazin und Essigsäure 3 Osazone herstellen konnten, eines vom Smp. 180° in Gruppen mikroskopisch feiner Nadeln, eines vom Smp. 203° in mikroskopischen Warzen und eines vom Smp. 205°. Letzteres mußten wir schon damals als d-Glucosazon ansprechen, nur war für uns seine Bildung aus d-Glukose, aus d-Fructose oder d-Mannose oder aus einem Gemisch dieser Zucker noch unentschieden. Es war auch auffallend, daß das Zuckergemisch bei Gegenwart von Glukose mit Bierhefe innerhalb 24 Stunden keine Gärung zeigte, während Glukose allein unter den gleichen Umständen ganz vergoren war. Solche Gärungshemmungen bei Glukose beobachteten übrigens auch Buchner und Rapp[2]), die feststellten, daß Glukose und Fructose allein gleich rasch vergären, während in Gemengen beider Zucker Gärungshemmungen eintreten können. Um festzustellen, ob etwa d-Fructose bei der Bildung von Glukosazon in unserem Falle beteiligt ist, stellten wir mit Methylphenylhydrazin und Essigsäure die Neubergsche Reaktion[3]) auf Ketosen an. Vorhandene Fructose hätte sich als Osazon abscheiden müssen. Die Bildung eines solchen blieb aber aus. Ebenso mißlang auch mit Phenylhydrazin die Abscheidung von d-Mannosephenylhydrazon, das schon in der Kälte auszufallen pflegt. Es ist somit der Nachweis erbracht, daß die Bildung von Glukosazon ausschließlich auf die Gegenwart von Glukose im Zuckergemisch zurückzuführen ist.

Letzteres reagiert mit α-Methylphenylhydrazin unter Bildung eines Hydrazons, das schon in der Kälte kristallinisch sich ausscheidet.

5 g Zuckersirup wurden in 18 ccm Wasser gelöst, 4 g α-Methylphenylhydrazin zugegeben und soviel Alkohol, daß eine klare Lösung resultierte. Schon nach 1/4 Stunde begann die Abscheidung von Hydrazon. Nach 6 Stunden wurde der Niederschlag abgesaugt, zuerst mit 95% Alkohol gewaschen, dann mit absolutem Alkohol und zuletzt mit Aether. Das Hydrazon gewannen wir auf diese

1) L. c. 225.
2) Berichte 31, 1084 und 1090.
3) Berichte 35, 959.

Weise gleich ganz weiß in einer Ausbeute von 1,7 g und kristallisierten es aus Wasser nochmals um. Es bildete mikroskopisch feine nadelige Gebilde — später wurden auch Tafeln beobachtet — vom Smp. 180°.

Um aus dem Methylphenylhydrazon den Zucker abzuspalten, wurde es fein zerrieben, mit etwas Wasser angeschüttelt, mit wenig frisch destillierter Formaldehydlösung [1]) versetzt und auf dem Wasserbade 3/4 Stunden erwärmt. Es trat eine ölige Abscheidung ein und beim Erkalten der Flüssigkeit schied sich kein Hydrazon mehr aus, die Spaltung war also vollkommen. Zunächst wurde mit Wasser verdünnt, vom Oel abfiltriert, das Filtrat mit viel Aether ausgeschüttelt und schließlich unter öfterem Zusatz von absolutem Alkohol eingedampft. Absoluter Alkohol wurde solange zugesetzt, bis Formaldehyd und Wasser vollständig entfernt waren und der Rückstand pulverig wurde. Letzterer wurde dann mehrmals aus Alkohol von 90 Vol. Proz. umkristallisiert und zwar so, daß er zuerst in Wasser gelöst und dann heiß Alkohol zugegeben wurde. Die Kristallisation geschieht am besten in Fraktionen, da oft Kristalle nicht ganz ungefärbt ausfallen. Sie schließen fast immer in tomatenförmigen harten Drusen an, die im reinen Zustande ganz weiß sind. Dann und wann konnten wir unter dem Mikroskop durchsichtige Platten beobachten, die oft vielfach übereinander geschichtet waren. Der Smp. des Zuckers liegt bei 161—162°.

Elementaranalyse.

0,2076 g Substanz gaben 0,3032 g CO_2 entsprechend 0,0827 g C und
0,1312 g H_2O „ 0,0145 g H

Gefunden: Berechnet für $C_6H_{12}O_6$
C = 39,83 Proz., H = 6,98 Proz. C = 40,00 Proz., H = 6,66 Proz.

Molekulargewichtsbestimmung.

0,3747 g Substanz gaben in 12,0603 g Wasser eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,342° entsprechend einem Molekulargewicht von: 168. Berechnet für $C_6H_{12}O_6$: 180.

Der Zucker dreht das polarisierte Licht nach rechts und zeigt Multirotation. Wir fanden für das spezifische Drehungsvermögen folgende Werte:

(α) D = 112,08° 10 Minuten nach erfolgter Lösung
= 98,4° 30 „ „ „ „
= 83,08° 90 „ „ „ „
= 79,75 5 Stunden „ „ „
= 77,3° 24 „ „ „ „

Bei der Oxydation mit Salpetersäure gab der Zucker Schleimsäure (Smp. 218); mit gewaschener Bierhefe war er nach 72 Stunden vollkommen vergoren.

1) Berichte 32, 3234.

Das Phenylosazon erhält man leicht nach der gewöhnlichen Methode, es kristallisiert bei der Darstellung in gelben mikroskopischen Nadeln, die teils zu rundlichen, teils zu blättrigen Gebilden vereinigt sind. Bei der Kristallisation aus Alkohol von 40 Vol. Proz. kann man neben diesen Formen auch mikroskopische Warzen beobachten. Der Schmelzpunkt des Osazons liegt bei 193°.

Den isolierten Zucker müssen wir nach den Analysen, nach seinem Schmelzpunkt, seinem Drehungsvermögen, nach seiner Oxydation zu Schleimsäure und dem Smp. seines Osazons als d. Galaktose ansprechen.

Die umfassende chemische Untersuchung des Zuckers führten wir aus, weil einerseits die Kristallform seines Osazons scheinbar von der des Galaktosazons abwich, andererseits sein α-Methylphenylhydrazon einen anderen Schmelzpunkt (180°) zeigte, als beim Galaktosemethylphenylhydrazon in der neueren Literatur angegeben ist (192°)[1] und den wir für letzteres ebenfalls bestätigen konnten.

Bezüglich des Galaktosazons konnten wir uns aber überzeugen, daß bei seiner Kristallisation aus verdünntem Alkohol die gleichen Formen auftreten können, wie wir sie bei unserem Zuckerosazon beobachtet haben. Bezüglich des Methylphenylhydrazons klärte sich die Verschiedenheit der Schmelzpunkte dahin auf, daß bei der Spaltung der Saponine die Galaktose zunächst nicht in der gewöhnlichen, sondern in der β- oder γ-Form auftritt. Hatten wir nämlich aus dem Methylphenylhydrazon vom Smp. 180° den Zucker abgespalten, gereinigt und wieder mit α-Methylphenylhydrazin in das Hydrazon zurückverwandelt, so bekamen wir einen Smp. von 190°, der also dem gewöhnlichen Galaktosemethylphenylhydrazon nahesteht. Uebrigens geben Lobry de Brayn und van Eckenstein[2] für Galaktosemetylphenylhydrazon auch einen Smp. von 180° an und dürften demnach nicht das gewöhnliche Hydrazon in Händen gehabt haben.

Hoffmann[3] beschreibt ein Methylphenylhydrazon von Smp. 177°, das er aus dem Spaltungszucker der Quillajasäure hergestellt und noch nicht identifiziert hatte. Vielleicht ist dieses Hydrazon das gleiche wie das unserige vom Smp. 180°.

Für das spezifische Drehungsvermögen der Galaktose aus den Agrostemmasaponinen fanden wir im Vergleich zur gewöhnlichen Galaktose[4] etwas geringere Werte, was vielleicht mit einem kleinen

1) Hoffmann Berichte 36, 2732.

2) Recueil des travaux chimiques des Pays Bas. 15, 226.

3) Berichte 36, 2732.

4) Lippmann, Chemie der Zuckerarten 1904 I S. 704.

Gehalt an γ-Galaktose zusammenhängt, die ja die geringste spezifische Drehung besitzt.

Nachdem aus dem Zuckergemisch die Galaktose mit α-Methylphenylhydrazin entfernt war, wurde mit Wasser verdünnt, das überschüssige Hydrazin ausgeäthert und die wässrige Lösung auf dem Wasserbade unter wiederholtem Zusatz von Alkohol eingedampft. Zuletzt wurde der Rückstand mit absolutem Alkohol heiß aufgenommen, filtriert und wieder eingedampft. Der zurückbleibende zähe Sirup wurde zunächst zum Nachweis der Glukose benützt und zwar wurde vorerst die Reaktion mit Phenylhydrazin und Essigsäure auf dem Wasserbade nur auf 20 Minuten ausgedehnt. Das beim Abkühlen auffallende Glukosazon wurde abgesaugt, gewaschen, hernach mit absolutem Alkohol angerührt, wieder abgesaugt und zuletzt aus Alkohol von 70 Vol. Proz. umkristallisiert. Smp. 205°.

Erwärmt man dann das Phenylhydrazingemisch weiter auf dem Wasserbade, so fällt nochmals Osazon aus, das aber reichlich mit roten Oeltröpfchen durchsetzt ist, die in der Kälte fest werden. Saugt man das Osazongemisch ab und behandelt es mit wenig kaltem absolutem Alkohol, so geht das ursprünglich flüssige Osazon mit tief rotgelber Farbe in Lösung und Glukosazon bleibt ungelöst zurück, das man dann durch mehrmalige Kristallisation auch ganz rein erhalten kann.

Die rotgelbe alkoholische Lösung wurde verdampft und der noch warme flüssige Rückstand mit Benzol aufgenommen, aus dem dann sehr bald ein dunkelgelber Niederschlag sich abscheidet. Wird dieser aus Alkohol von 30—40 Vol. Proz. kristallisiert, so fällt zunächst als schwer löslicher Bestandteil ein bronzefarbiges Osazon aus, das nach wiederholtem Umkristallisieren schließlich bei 181° schmolz, dann folgt ein rein gelbes Osazon als zweite Kristallisation, das nach weiterer Reinigung bei 156° schmolz.

Was das Osazon vom Schmelzpunkt 181° betrifft, so hielten wir es anfangs für Rhamnosazon. Als wir es aber nach mehrwöchentlichem Stehen gebräunt fanden und es deshalb nochmals umkristallisierten, mußten wir einen Smp. von 193° konstatieren, der auf das Osazon der bereits nachgewiesenen Galaktose deutet. Es könnte demnach leicht der Fall sein, daß in dem Zuckergemisch trotz der Behandlung mit Methylphenylhydrazin etwas Galaktose zurückbleibt, später dann als Phenylosazon ausfällt und dieses dann schwerer auf den richtigen Schmelzpunkt zu bringen ist.

Um nun aus dem ursprünglichen Zuckergemisch schon vor der Behandlung mit den Hydrazinen die Glukose und Galaktose wo-

möglich zu entfernen und die vermuteten Pentosen reiner zu erhalten, wurden Gärungsversuche in 5 proz. wässeriger Lösung unternommen, teils mit Saazer Hefe, teils mit Hefe Frohberg 10 Tage hindurch bei ca. 25° C. Nach der Gärung wurden die Flüssigkeiten filtriert, eingedampft, die Rückstände mit absolutem Alkohol aufgenommen, die Lösung filtriert und nochmals verdampft. In den zurückbleibenden Sirupen war nun die Glukose verschwunden, die Galaktose jedoch nicht, die dann in beiden Fällen mit α-Methylphenylhydrazin in der bereits beschriebenen Weise wieder entfernt wurde. Weiterhin wurde bei der Reaktion mit Phenylhydrazin und Essigsäure das Osazon vom Smp. 181° nicht mehr erhalten, dagegen das vom Smp. 156° welches im Falle der „Frohberg"-Gärung sogar auf einen Smp. von 162° gebracht werden konnte. Wir vermuten als Komponenten dieses Osazons die Arabinose, konnten aber leider aus Mangel an Material einen strikten Nachweis bisher nicht mehr erbringen.

Unsere Angaben in der 1. Mitteilung über die Osazone müssen wir nun nach diesen Untersuchungen dahin korrigieren, daß das Osazon vom Smp. 180° wahrscheinlich unreines Galaktosazon und das vom Smp. 203° nicht ganz reines Glukosazon war.

Der Spaltungszucker der Agrostemmasaponine enthält also mit Sicherheit Glukose und Galaktose, wahrscheinlich auch Arabinose.

Die Darstellung von Sapogeninkalium

haben wir im Vergleich zu unserem ersten [1]) Bericht bedeutend vereinfachen können.

10 g Sapogenin wurden jetzt mit 50 ccm Wasser, 55 ccm Alkohol und 4 g Kaliumkarbonat auf dem Wasserbade in Lösung gebracht und nachher mit 150 ccm absolutem Alkohol unter weiterem Erwärmen versetzt. Beim Abkühlen kristallisiert dann das Sapogeninkalium mit einer Ausbeute von 8,75 g aus. Durch Abdampfen oder Fällen der Mutterlauge mit Aether läßt sich noch weiter etwas Sapogeninkalium isolieren.

Im Sapogeninester-Kalisalz

haben wir früher [2]) einen Kaliumgehalt von 3,69 Proz. gefunden. Unsere neuen Analysen ergaben einen Gehalt von 5,38 Proz. und 5,53 Proz. und stellen damit die Anwesenheit von 1 Atom Kalium im Molekül fest. Beim Verbrennen des Salzes entwickeln sich rußig brennende Gase, durch die vermutlich Kalium mitgerissen wird. Bei den jetzt mitgeteilten Analysen geschah die Veraschung so langsam, daß die Gase nie zu brennen anfangen konnten.

1) L. c. S. 256.
2) L. c. S. 258.

1. 0,4372 g Substanz bei 100° bis zur Konstanz getrocknet gaben 0,0539 g SO_4K_2, entsprechend 0.0242 g Kalium und 5,53 Proz.

2. 0,5202 g getrocknete Substanz gaben 0,0626 g SO_4K_2, entsprechend 0,028 g Kalium und 5,38 Proz.

Berechnet für $C_{36}H_{55}O_{10}K$ (Molekulargew. 686) 5,68 Prozent.

Einwirkung von Dimethylsulfat auf Sapogeninester-Kalisalz und Sapogeninkalium.

Wie früher mitgeteilt[1]) ließ sich aus Sapogeninkalium und Jodmethyl nur ein Estersalz gewinnen, nicht aber Kalium vollständig durch CH_3 ersetzen. Viel bessere Resultate bekamen wir mit Dimethylsulfat, mit welchem die Reaktion allerdings nicht immer gleichmäßig verlief. Es kam dabei viel auf die Konzentration des Reaktionsgemisches, auf die Dauer der Reaktion, auf die Größe des Ueberschusses an Dimethylsulfat und auf seine Reinheit und die Gegenwart von Feuchtigkeit an.

Wir konnten aus dem Estersalz mit Dimethylsulfat ein kristallinisches Monomethylsapogenin, ein Di- und Hexamethylsapogenin herstellen, welch letztere nicht mehr kristallisierten. Ebenso erhielten wir aus Sapogeninkalium und Dimethylsulfat ein Mono-, ein Di- und ein Hexamethylsapogenin.

Produkte aus dem Estersalz.

Monomethylsapogenin.

1 g kristallisiertes Estersalz wurde mit 10 g gewöhnlichem Methylalkohol und 1,5 g frisch destilliertem Dimethylsulfat 5 Minuten auf dem Wasserbade gekocht, nach dem Erkalten in Wasser gegossen und zur Zersetzung von überschüssigem Dimethylsulfat 3 Tage hingestellt. Darauf wurde filtriert, der Niederschlag mit Wasser gewaschen und getrocknet. Rührt man nachher mit Aether an, so tritt zunächst Lösung und bald darauf Fällung ein, da Monomethylsapogenin in Aether schwer löslich ist. Der Körper wurde dann abgesaugt, mit Aether nachgewaschen und aus Alkohol von 50 Vol. Proz. umkristallisiert. Er kristallisiert in Stäbchen, die federförmig vereinigt sind und zeigt keinen exakten Schmelzpunkt. Ueber 160° tritt Sinterung ein, über 170° eine Gasentwicklung ohne wesentliche Verfärbung. Auf dem Platinblech hinterläßt die Substanz keinen Rückstand, in Soda ist sie unlöslich. (Esterkalisalz ist in Wasser auch soviel wie unlöslich). Die obige Aetherlösung hinterläßt einen nicht kristallisierbaren Rückstand, der in diesem Falle nicht analysiert wurde.

Elementaranalyse.

0,1852 g Substanz gaben 0,4534 g CO_2 entsprechend 0,1236 g C und
0,1503 g H_2O „ 0,0167 g H

Gefunden:	Berechnet für Monomethylsapogenin $C_{36}H_{56}O_{10}$
C = 66,74 Proz., H = 9,02 Proz.	C = 66,66 Proz., H = 8,64 Proz.

1) L. c. S. 257.

Dimethylsapogenin.

1 g bei 100° getrocknetes Estersalz wurde mit 20 g wasserfreiem Methylalkohol und 0,5 g Dimethylsulfat ½ Stunde lang auf dem Wasserbade gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser gefällt, abfiltriert und bis zum Verschwinden der kongosauren Reaktion mit Wasser ausgewaschen. Nach dem Trocknen wurde die Substanz mit Aether aufgenommen, wobei kein Monomethylsapogenin sich ausschied. Die Aetherlösung wurde filtriert, eingedampft und der weiße Rückstand, der nicht kristallisiert werden konnte, nach dem Trocknen zur Analyse gebracht. Auch diese Substanz zeigt keinen bestimmten Schmelzpunkt, über 135° tritt infolge Gasentwicklung eine starke Volumvermehrung ein, ohne Farbenänderung. Auf dem Platinblech hinterließ der Körper keinen Rückstand.

Elementaranalyse.

0,2210 g Substanz gaben 0,5419 g CO_2 entsprechend 0,1478 g C und
0,1830 g H_2O „ 0,0203 g H

Gefunden: Berechnet für Dimethylsapogenin $C_{37}H_{58}O_{10}$
C = 66,88 Proz., H = 9,18 Proz. C = 67,07 Proz., H = 8,76 Proz.

Die prozentische Zusammensetzung dieses Dimethylsapogenins kommt der des vorher erwähnten Monomethylsapogenins sehr nahe, eine Identität ist aber ausgeschlossen, da nur das Monomethylsapogenin kristallisiert werden konnte. Die mehrfach methylierten Sapogenine sind sehr schwer vollkommen zu reinigen, da sie nicht kristallisieren.

Hexamethylsapogenin.

1,2 kristallisiertes Estersalz wurden mit 10 g gewöhnlichem Methylalkohol und 1,2 g Dimethylsulfat 20 Minuten auf dem Wasserbade im offenem Gefäß gekocht unter zeitweiligem Ersatz des verdampfenden Methylalkohols; nach dem Abkühlen wurde mit Wasser gefällt, 1 Tag hingestellt, der Niederschlag dann abfiltriert und mit Wasser ausgewaschen. Nach dem Trocknen der Substanz nahmen wir sie wieder mit Aether auf und bekamen nach einigem Stehen als ätherunlöslichen Körper einen beträchtlichen Anteil von Monomethylsapogenin, das aus Alkohol von 60 Vol. Proz. kristallisiert wurde. Ueber 160° sinterte es, über 170° trat Gasentwicklung ein.

Die Aetherlösung hinterließ nach dem Verdampfen einen aschefreien Rückstand, der getrocknet und analysiert wurde. Der Körper sintert gegen 140°, gegen 150° entwickelte er Gas.

Elementaranalyse.

0,1936 g Substanz gaben 0,4850 g CO_2 entsprechend 0,1323 g C und
0,1647 g H_2O „ 0,0183 g H

Gefunden: Berechnet für Hexamethylsapogenin $C_{41}H_{66}O_{10}$
C = 68,33 Proz., H = 9,45 Proz. C = 68,52 Proz., H = 9,19 Proz.

Produkte aus Sapogeninkalium.

Monomethylsapogenin.

1 g getrocknetes Sapogeninkalium wurde mit 5 g wasserfreiem Methylalkohol und 0,5 g frisch destilliertem Dimethylsulfat 5 Minuten auf dem Wasserbad gekocht. Beim Erkalten schied sich methylschwe-

felsaures Kali aus, das abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde mit Wasser gefällt, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Als er mit viel Aether gelöst wurde, blieb ein ganz unbeträchtlicher Rückstand, aus der Aetherlösung schied sich aber auch bei längerem Stehen wenig Niederschlag ab. Nach dem Verdampfen des Aethers konnte der Rückstand (0,7 g) aus Alkohol von 50 Vol. Proz. kristallisiert werden (0,5 g). Dieses Monomethylsapogenin bildete mikroskopische Stäbchen, die öfters federförmig vereinigt waren. Beim Erhitzen im Capillarröhrchen trat um 160° Sintern und gleich darauf Gasentwicklung ein. Auf dem Platinblech hinterließ die Substanz keinen Rückstand.

Elementaranalyse.

0,1754 g Substanz gaben 0,4268 g CO_2 entsprechend 0,1164 g C und
0,1437 g H_2O „ 0,0159 g H

Gefunden: Berechnet für Monomethylsapogenin $C_{36}H_{56}O_{10}$
C = 66,36 Proz., H = 9,06 Proz., C = 66,66 Proz., H = 8,64 Proz.

Dimethylsapogenin.

0,5 g kristallisiertes Sapogeninkalium wurden mit 5 ccm gewöhnlichem Methylalkohol und 1 g Dimethylsulfat auf dem Wasserbade im offenen Gefäße unter zeitweiligem Ersatz des verdampften Methylalkohols ½ Stunde erwärmt. Von dem abgeschiedenen methylschwefelsauren Kali wurde abfiltriert, das Filtrat in Wasser gegossen und das Gemisch 3 Tage hingestellt. Darauf wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Beim Aufnehmen mit Aether blieb ein unbeträchtlicher Rückstand. Die Aetherlösung wurde nach der Filtration verdampft. Der aschefreie nicht kristallisierbare Rückstand wurde getrocknet und analysiert. Beim Erhitzen der Substanz im Capillarröhrchen sinterte sie um 155°, gegen 170° trat Gasentwicklung und Gelbfärbung ein.

Elementaranalyse.

0,1649 g Substanz gaben 0,4053 g CO_2 entsprechend 0,1105 g C und
0,1349 g H_2O „ 0,0150 g H

Gefunden: Berechnet für Dimethylsapogenin $C_{37}H_{58}O_{10}$
C = 67,01 Proz., H = 9,09 Proz. C = 67,07 Proz., H = 8,76 Proz.

Hexamethylsapogenin.

1 g getrocknetes Sapogeninkalium wurde mit 20 g wasserfreiem Methylalkohol und 1 g frisch destilliertem Dimethylsulfat 30 Minuten auf dem Wasserbade gekocht. Nach dem Abkühlen und Abfiltrieren von methylschwefelsaurem Kali wurde die Lösung in Wasser gegossen, 2 Tage damit hingestellt, der Niederschlag dann abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Substanz wurde dann in Aether gelöst, filtriert und nachdem keine Fällung mehr eintrat, der Aether verdampft. Den Rückstand nahmen wir dann mit Benzol auf und fällten wieder mit Petroläther. Die Substanz war aschefrei und zeigte im Capillarröhrchen erhitzt gegen 140° bereits eine Blähung, die aber erst um 160° ganz deutlich wird.

Elementaranalyse.

0,1299 g Substanz gaben 0,3267 g CO_2 entsprechend 0,0891 g C und
0,1143 g H_2O „ 0,0127 Hg

Gefunden: Berechnet für Hexamethylsapogenin $C_{41}H_{66}O_{10}$
C = 68,59 Proz., H = 9,77 Proz. C = 68,52 Proz., H = 9,19 Proz.

Abbau des Sapogenins.

Zur Aufklärung der Konstitution des Sapogenins chemisch definierbare Abbauprodukte mit bedeutend kleinerem Molekulargewicht herzustellen, gelang uns leider nicht, da einerseits Sapogenin einer weitergehenden Zertrümmerung seines Moleküls ziemlichen Wiederstand entgegensetzt, andererseits die Oxydationsprodukte, wie sie mit Kaliumpermanganat, unterchlorigsaurem Kali, kalter rauchender Salpetersäure entstehen, nicht rein erhalten werden konnten. Nur durch Zusammenschmelzen mit Kaliumhydroxyd gelang es uns, das Sapogenin zu einer kristallinischen Säure abzubauen, die aber auch noch ein sehr hohes Molekulargewicht hat und so zur Konstitutionsaufklärung wenig beitragen kann. Erhöhtes Interesse gewann aber diese Säure dadurch, daß sie auch im Hundekot nach Sapotoxinfütterung aufgefunden wurde (siehe pharmakologischer Teil).

Sapogeninschmelze mit Kaliumhydroxyd.

3 g Sapogenin wurden mit 24 g reinem Aetzkali fein zerrieben, mit 8 ccm Wasser versetzt und in einer Nickelschale im Sandbade eine Stunde lang unter beständigem Rühren geschmolzen. Die Temperatur in der Schmelze wurde auf 160—175° gehalten. Anfangs ist die Masse halbflüssig, dann zeigt sich eine schwefelgelbe Färbung und ein starkes Aufblähen. Gegen Ende der Reaktion ist die Farbe mehr weißlich und die Masse etwas zusammengesintert. Sie wurde dann in ca. 200 ccm Wasser gelöst und das sich ausscheidende Kalisalz abfiltriert. Nach Anschlemmung mit Wasser wurde es mit verdünnter Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und die sich ausscheidende Säure mit viel Aether (ca. 1/2 L.) aufgenommen. Dabei ging fast alles in Lösung. Läßt man die Aetherlösung einige Zeit stehen oder dampft man sie zur Erzielung einer reichlicheren ersten Kristallisation auf 1/2—1/3 Volumen ein, so scheidet sich die neue Säure schön kristallisiert in Nadeln aus. Die erste Kristallisation betrug ca. 0,9 g. Will man den Körper nochmals kristallisieren, so kann man dies mit absolutem Alkohol oder solchem von 90 Vol. Proz. vornehmen. Man braucht aber sehr viel Lösungsmittel und muß nachher zur Kristallisation wieder weit eindampfen. Aus absolutem Alkohol fällt die Säure

in Nadeln, aus verdünntem Alkohol in rhombischen Kristallen aus. Sie ist in allen organischen Lösungsmitteln entweder schwer löslich oder unlöslich, jedoch sodalöslich und war bei 290° noch nicht geschmolzen.

Steigert man bei der Sapogeninschmelze die Temperatur über 200°, so beobachteten wir eine noch weiter gehende Veränderung des Sapogenins, indem ein Geruch nach Kohlenwasserstoffen auftrat. Ein kristallinisches Produkt konnten wir bei diesem Versuche nicht isolieren.

Zur Analyse wurde die neue Säure mehrere Stunden bei 100° getrocknet.

Elementaranalyse.

1. 0,1404 g Substanz gaben 0,3935 g CO_2 entsprechend 0,1073 g C und 0,1307 g H_2O „ 0,0145 g H

Gefunden: Atomverhältnis:
C = 76,44 Proz., H = 10,41 Proz. C 7,77 H 12,72 O 1

2. 0,1899 g Substanz gaben 0,5324 g CO_2 entsprechend 0,1452 g C und 0,1772 g H_2O „ 0,0197 g H

Gefunden: Atomverhältnis:
C = 76,46 Proz., H = 10,44 Proz. C 7,77 H 12,73 O 1

Da die Säure wegen ihrer Schwerlöslichkeit zur Molekulargewichtsbestimmung sich nicht eignete, stellten wir aus ihr mit Dimethylsulfat einen Dymethylester her.

Zu diesem Zwecke wurde 1 g Substanz in ca. 7,5 ccm Methylalkohol suspendiert, mit methylalkoholischem Kali tropfenweise bis zur Lösung versetzt und dann mit 30 Tropfen reinen säurefreien Dimethylsulfats vermischt. Es trat bald eine schwache Erwärmung ein, die noch über der Flamme bis zum Kochen der Flüssigkeit gesteigert wurde. Beim Stehen schied sich zuerst methylschwefelsaures Kali ab und später kristallisierte auch der neue Ester aus. Nun wurde abgesaugt, die Kristalle mit Wasser angerührt und dann der in Wasser unlösliche Ester abgesaugt, mit Wasser gewaschen und entweder aus wenig Methylalkohol oder aus verdünntem Aethyl- oder Methylalkohol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug ca. 0,6 g.

Der Dimethylester kristallisiert in schönen Nadeln und schmilzt bei 231—232° zu einer trüben Flüssigkeit. Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet.

Elementaranalyse.

0,1651 g Substanz gaben 0,4659 g CO_2 entsprechend 0,1270 g C und 0,1512 g H_2O „ 0,0168 g H

Gefunden: Atomverhältnis:
C = 76,92 Proz., H = 10,17 Proz., O = 12,91 Proz. C 8 H 12,7 O 1

Molekulargewichtsbestimmung:

0,3354 g Substanz gaben in 16,1948 g Eisessig eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,166° entsprechend einem Molekulargewicht von 486.

Der Dimethylester wurde aus der Eisessiglösung wieder unverändert zurückgewonnen.

Aus dem Molekulargewicht ergibt sich, daß für den Ester das Vierfache des Atomverhältnisses und demnach die Formel:

$C_{32}H_{50}O_4$ — C 77,11 Proz., H 10,04 Proz. anzunehmen ist.

Würde man für die Säure selbst nach ihren Analysenresultaten auch das Vierfache des Atomverhältnisses berechnen, so würde eine falsche Formel resultieren, da dort der Wasserstoff aus unbekannten Gründen trotz aller Sorgfalt stets zu hoch gefunden wurde. Wir müssen vielmehr der Säure die Formel

$C_{30}H_{46}O_4$ = C 76,59 Proz., H 9,79 Proz.

zuschreiben und können das ohne Bedenken tun, da sie nach späteren Ausführungen im pharmakologischen Teil auch aus dem Hundekot isoliert worden ist und dort eine einwandfreie Elementaranalyse ergeben hat.

Bei der Methylierung der Säure sind also 2 Methylgruppen in das Molekül eingetreten.

Pharmakologischer Teil.

Agrostemmasäure.

Der Agrostemmasäure kommen die gleichen Wirkungen zu, wie dem Agrostemmasapotoxin. Sie bewirkt in einer Verdünnung von 1:10000 innerhalb 2 Minuten Haemolyse, tötet nach intravenöser Injektion in Mengen von 15 mg pro kg Kaninchen, nach subkutaner Applikation in Gaben von 30—50 mg pro kg Meerschweinchen unter den gleichen Erscheinungen und den nämlichen pathologisch anatomischen Veränderungen, welche für das Agrostemmasapotoxin bereits beschrieben sind.

Wirkung des Kornradenmehles und der Agrostemmasaponinsubstanzen bei Einführung in den Magen.

Von der mir zur Verfügung stehenden Kornrade, welche nach verschiedenen Proben etwa 5 Prozent fremde aber nicht giftige Beimengungen enthielt, ließ ich eine größere Menge in einer Mühle nach Möglichkeit reinigen und zu Mehl verarbeiten. Letzteres stellte hinsichtlich seiner Feinheit ein Gemisch aus zwei Teilen eines feinen Pulvers (ging durch Sieb Nr. 6 Arzneib. f. d. Deutsche Reich) und 1 Teil mittelfeinem Pulver (Sieb Nr. 5) dar.

Um die Wirkung dieses Kornradenmehles, dessen Gehalt an wirksamen Substanzen bestimmt worden war, mit der Wirkung unserer Agrostemmasäure und dem Agrostemmasapotoxin zu vergleichen, wurde eine größere Anzahl von Versuchen. von denen nur einige im Auszuge hier wiedergegeben werden, an verschiedenen Tieren angestellt. Das verwendete Radenmehl hatte einen Gehalt von 3,75 Proz. an wirksamen Substanzen (Agrostemmasäure und Agrostemmasapotoxin).

Für 100 g Radenmehl wurden gefunden 7,7 g Rohsapotoxin, welches nach der Spaltung mit verdünnter Schwefelsäure 1,4 g Rohsapogenin gab. Da nach den früheren [1]) Untersuchungen reines Sapotoxin 37,37 Proz. Sapogenin lieferte, so entsprachen 1,4 g Sapogenin nur 3,75 g reiner Substanz.

Versuche an Hühnern und Tauben.

Pusch [2]) hat Fütterungsversuche mit Kornrade beim Geflügel in der Weise angestellt, daß er 2 Hühnern und 2 Tauben reine Rade als Futter vorsetzte. Die Tauben, welche scheinbar nichts von dem Futter aufnahmen, zeigten Traurigkeit und struppiges Gefieder; die Hühner bekamen nach geringer Aufnahme einen blassen Kamm. Die Versuchstiere wurden dann noch 6 Wochen lang mit 44 Proz. kornradenhaltigem Schrot gefüttert, die Tagesportionen wurden stets aufgezehrt. Ein Huhn erhielt den ganzen Sommer über angefeuchteten kornradenhaltigen Schrot. Pusch kommt zu der Anschauung, daß das Geflügel für das Kornradengift wenig empfänglich sei, daß es aber erkrankt, wenn ihm größere Gaben verabreicht werden.

Kruskal [3]) fand bei seinen Versuchen an Hähnen, daß Radenmehl in Mengen von 21—37 g pro kg bei Einführung in den Magen tödlich wirkt. Nach dem Sektionsbefunde handelte es sich um eine lokale Wirkung auf die Schleimhaut des Verdauungstraktus um entzündliche Reizung und wahre Gangrän.

O. Hagemann [4]) hat aus der Kornrade Sapotoxin selbst dargestellt und gefunden, daß Gaben von 1,5 g junge Hähne in 24 Stunden töteten. Bei der Sektion ergab sich eine leichte Darmentzündung, Nach Verabfolgung von je 1 g Sapotoxin bekamen 2 junge Hähne Durchfall, erholten sich aber wieder; nach einigen Tagen erhielten diese Tiere je 1,4 g, worauf wieder Durchfälle auftraten

1) Dieses Archiv Bd. 54, S. 251.
2) Deutsche Zeitschrift f. Tiermedizin 1890 Bd. 16 S. 223.
3) Arb. d. pharmakolog. Instituts zu Dorpat VI. 1891 S. 133.
4) Landwirtsch. Jahrbücher 1903 Bd. 31, S. 229.

und 3 Tage anhielten. Nach 8 Tagen bekam der eine Hahn 2,48 g. der andere 2,2 g Sapotoxin; der erstere starb nach 5½ Stunden, der letztere nach 6¼ Stunden. Die tödliche Dosis betrug für einen jungen Hahn von ca. 1 kg 1,25—1,5 g Sapotoxin. Junge Gänse von 4 kg starben nach 3—5 g Sapotoxin.

F. Müller[1]) stellte Versuche an Hähnen und Tauben an und beobachtete, daß die Versuchstiere freiwillig die Radensamen nicht aufnahmen. Kornradenpulver mit Wasser und Mehl zu Bissen geformt, erzeugte erst in verhältnismäßig großen absichtlich beigebrachten Mengen toxische Wirkung.

Bei einem Hahn zeigten sich nach Einverleibung von 20 g pro kg Vergiftungserscheinungen (Durchfall, Appetitlosigkeit etc.), welche nach einer Woche wieder verschwanden.

Zwei Hähne erhielten in Bissenform als einmalige Dosis je 30 g Radenpulver. Es folgte auf Atemnot starkes Speicheln, Rasseln in den Luftwegen, nach 7 bzw. 15 Stunden der Tod. Die Sektion des zuletztgestorbenen ergab frische Aetzstellen im Kropfe, auch im Drüsenmagen, Oedem in der Umgebung des Kropfes, Eine einmalige Dosis von 2,5 g Radenpulver tötete eine Taube nach 20 Stunden. Bei der Sektion zeigte sich eine nekrotisierende Entzündung des Kropfes.

Eigene Versuche.

Die Samen von Agrostemma Githago nahmen die Versuchstiere, welche sämtlich vorher hinsichtlich ihres Gesundheitszustandes und ihrer Futteraufnahme kontrolliert waren, aus einem gemischten Körnerfutter niemals auf, Futter mit Radenmehl bestäubt verschmähten sie vollends. Absichtlich beigebrachtes Radenmehl erzeugte schon in geringen Mengen (2—3 g) bei Tauben, und 3—8 g bei Hühnern deutliche Vergiftungserscheinungen, welche oft erst am 4. Tage wieder verschwanden. Mengen von 10 g pro kg bei Tauben und 15 g pro kg bei Hühnern führten in der Regel nach 2—3 Tagen den Tod herbei. Als Vergiftungssymptome sind hervorzuheben: Erbrechen (bei Tauben sehr häufig), Speichelfluß, Taumeln, Durchfälle, Appetitlosigkeit, Lähmung. Die Atmung ist anfangs sehr beschleunigt, später verlangsamt, nach einem längeren comatösen Zustand folgt unter leichten Krämpfen, oft auch ohne diese der Tod.

Die Vergiftungserscheinungen nach Einverleibung von Agrostemmasäure und Agrostemmasapotoxin sind die gleichen, sie

1) Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen f. d. Jahr 1905 Jahrg. 50 S. 306.

kommen nur aus leicht zu erklärenden Gründen rascher zustande und nehmen einen schnelleren Verlauf.

Während beide Körper nach intravenöser und auch subkutaner Injektion in äußerst geringen Mengen tödlich wirken, führen sie per os eingeführt, eine Vergiftung eventuell mit tödlichem Ausgange erst herbei, wenn sie in sehr großen Mengen einverleibt werden. Beide Körper wirken per os bei Tauben erst in einer Menge von 600 mg pro kg innerhalb 12 Stunden, nach größeren Dosen innerhalb 4 Stunden tödlich. Tauben erbrechen zuweilen die ganze Giftmenge sehr rasch. Erfolgt das Erbrechen erst eine Stunde nach der Einverleibung des Giftes, so treten später Vergiftungserscheinungen deutlich hervor, um oft erst in 2—3 Tagen wieder zu verschwinden. Die Tiere nehmen erst am 3. oder 4. Tage nachher wieder Futter auf.

Bei Hühnern wirkten Mengen von 500 mg pro kg noch nicht tödlich, wohl aber hielten die beschriebenen Vergiftungssymptome mehrere Tage an. Nach Applikation von Mengen um 600 mg pro kg folgte der Tod sicher in 12 Stunden.

Versuch 1.[1]) Taube 440 g.

24. X. 07 erhält das Tier im Laufe des Vormittags 7 g = 1,5 g pro kg Radenmehl = 0,2625 wirksam. Substanzen = 0,59 p kg
3 Uhr: etwas Speichelfluß, häufiges Kotabsetzen.
6 Uhr: beginnende Durchfälle; nimmt vorgesetztes Futter nicht auf.
25. X. 07 9 Uhr: sehr starker Speichelfluß, häufige Durchfälle, Schwäche.
4 Uhr: comatöser Zustand.
5 Uhr: Tod ohne Krämpfe.

Sektionsbefund.

Hämorrhagisch ödematöse Infiltration des Schlundes, besonders in der Umgebung des Kropfes bis an den Vormagen, im Vormagen mehrere Aetzstellen, diffuse Blutungen im Anfangsteil des Darmes.

Versuch 2. Henne 1600 g.

3. XII. 07. 8—12 Uhr erhält das Tier 30,0 g (18,7 g pro kg) Radenmehl entspr. 1,1 g wirks. Subst. = 0,68 pro kg
4 Uhr: häufiger Kotabsatz — nimmt viel Wasser auf.
4. XII. Speichelfluß, profuse Durchfälle, Appetitlosigkeit.
5. XII. Durchfälle, große Mattigkeit.
6. XII. Vorm. große Schwäche, fällt leicht um, Coma, leichte Krämpfe — Tod.

Sektionsbefund im wesentlichen wie bei Versuch 1.

Agrostemmasäure.

Die Agrostemmasäure wurde mit Roggenmehl und Wasser in Pillen geformt den Tieren beigebracht.

1) Das Radenmehl wurde mit der nötigen Menge Wasser versetzt, in Bissen geformt den Tieren beigebracht.

Versuch 3. Taube 351 g.

29. X. 07 8 Uhr: erhält das Tier 0,25 g (0,71 pro kg) Agrostemmasäure.
9 Uhr: Speichelfluß, vermehrte Defaekation.
10 Uhr: nimmt keine Nahrung auf. Durchfälle, traurig, Taumeln.
3 Uhr: sieht etwas frischer aus, frißt ganz wenig.
5 Uhr: status idem.
8 Uhr: comatöser Zustand.
9 Uhr: geringe Zuckungen. Tod.

Sektionsbefund.

Oedematoes-sulzige Durchtränkung des Bindegewebes um Schlund und Trachea, ausgebreitete diphtherische Nekrose der Rachen- und Schlundschleimhaut bis hinab in den Magen. Auf der Magenschleimhaut zahlreiche Blutungspunkte, starke Gefäßinjektion des Darmes.

Versuch 4. Henne 1285 g.

20. XII. 07 8 Uhr: erhält das Tier 1,0 g (0,77 pro kg) Agrostemmasäure.
10 Uhr: sehr starker Speichelfluß, Taumeln, Durchfälle, frißt nicht.
1 Uhr: Mattigkeit, somnolent.
3 Uhr: Tod ohne Krämpfe.

Sektionsbefund.

Hämorrhagische Infiltration des Bindegewebes in der Umgebung des Schlundes bis an den Vormagen. Einige Blutungspunkte auf der Magenschleimhaut, diffuse Blutungen im Darme. Blutgefäße am Herzen und teilweise am Darme sehr stark injiziert.

Agrostemma-Sapotoxin.

Das Agrostemma-Sapotoxin wurde mit etwas Roggenmehl und Wasser zu Bissen geformt den Tieren beigebracht.

Versuch 5. Taube 443 g.

26. X. 07 9 Uhr: erhält das Tier 0,3 g (0,68 pro kg) Sapotoxin.
10 Uhr: Brechbewegungen, Speichelfluß.
2 Uhr: taumelnder Gang, Durchfälle.
6 Uhr: fällt öfters mit dem Kopf nach aufwärts um. Speichelfluß, Durchfälle dauern an.
9 Uhr: Comatöser Zustand, Tod ohne Krämpfe.

Sektionsbefund.

Zahlreiche punktförmige Blutungen im Drüsenmagen und auf der Schleimhaut des ganzen Darmes.

Versuch 6. Taube 278 g.

25. X. 07 10 Uhr: erhält das Tier 0,25 g (0,89 pro kg) Sapotoxin. Bald nach der Einverleibung folgt Speichelfluß.
12 Uhr: Durchfälle.
2 Uhr: Nach leichten Krämpfen folgt der Tod.

Sektionsbefund.

Oedematös-hämorrhagische Infiltration der Muskularis unterhalb des Kehlkopfes bis an den Vormagen sich hinziehend. Der Vormagen weist mehrere Aetzstellen auf. Der Drüsenmagen zeigt nichts Besonderes — die Darmgefäße stark gefüllt.

Versuch 7. Henne 1520.

2. XII. 07 9 Uhr erhält das Tier 1,2 g (0,78 g pro kg) Sapotoxin.
3 Uhr: ohne besondere Erscheinungen.
4 Uhr: starker Speichelfluß und Durchfälle.
5 Uhr: schwankender Gang, öfteres Kopfüberfallen.
6 Uhr: comatöser Zustand, Respiration sehr verlängsamt.
8 Uhr: Respirationsstillstand.

Sektionsbefund.

Hämorrhagisch-ödematöse sulzige Durchtränkung des Bindegewebes, entlang des Schlundes bis in den Kropf, Blutungspunkte im Muskelmagen, diffuse Blutungen im Anfangsteil des Darmes.

Um zu sehen, welche Wirkungen kleinere d. h. nach den bisherigen Erfahrungen nicht tödlich wirkende Mengen von Sapotoxin nach wiederholter Aufnahme zur Folge haben, wurden Versuche in der Weise an Hennen angestellt, daß die Versuchstiere nach dem Verschwinden der Vergiftungssymptome (Durchfall, Futterverweigerung) neuerdings Sapotoxin erhielten. Nach den Ergebnissen hatte es den Anschein, als ob die Tiere an eine gewiße Menge des Giftes sich gewöhnen könnten. Einer geringen Erhöhung der Gabe folgte aber sofort eine längere Vergiftungsdauer, so daß die Möglichkeit, die Tagesgabe über die sonst sicher tödliche Menge hinaus zu erhöhen, nicht erreicht wurde.

Tötete man eine Henne (2265 g), welche nach Aufnahme von 1,2 g (0,53 g pro kg) Sapotoxin 24 Stunden lang die bekannten Vergiftungserscheinungen gezeigt hatte, so ergab der Sektionsbefund außer einer geringen Gefäßinjektion der Schlundröhre und auch des Darmes keinerlei Anhaltspunkte. Bei der chemischen Untersuchung der Exkremente der Henne (Vers. 8), welche längere Zeit mit Sapotoxin gefüttert worden war, konnte weder Sapotoxin noch Sapogenin gefunden werden, während in Kontrollversuchen, bei denen den Exkrementen Sapotoxin in Mengen von 0,1 g beigemischt war, nach dem Untersuchungsgange stets positive Resultate erzielt wurden. Dieser Befund spricht dafür, daß der größte Teil des Sapotoxins im Verdauungskanal (höchst wahrscheinlich im Darme) zersetzt wird, wenngleich Versuche, das Sapotoxin durch Fermente zu spalten, erfolglos blieben. Pepsin-Salzsäure, Trypsin, Diastase und Ptyalin bewirkten in Sapotoxinlösungen nicht die geringste Veränderung.

Wird Sapotoxin in einer Menge eingeführt, in der es nicht zersetzt werden kann, so vermag es vom Vormagen aus in den umliegenden Geweben so hochgradige pathologisch-anatomische Ver-

änderungen zustande zu bringen, wie sie bei den akuten Vergiftungen zutage getreten sind.

Versuch 8. Henne 1180 g.

27. XII. 07	erhält das Tier	0,5 g	Sapotoxin (0,4 g pro kg)
29. XII.	= = =	0,7 g	(0,59 g pro kg)
3. I. 08	= = =	0,7	
8. I.	= = =	0,7	
10. u. 11. I.	= = =	je 0,5	
13. I.	= = =	0,5	
15. u.. 16. I.	= = =	je 0,5	
18. I.	= = =	0,5	Gewicht 1080 (0,46 g pro kg)
20. I.	= = =	0,5	
22. I.	= = =	0,8	(0,74 g pro kg)
		6,9 g	
23. I. = tot.			

Sektionsbefund.

Diphtherische Nekrose der Schlundschleimhaut bis hinab in den Kropf; submuköse Blutungen im Vormagen, zahlreiche Blutungspunkte im Verlauf des ganzen Darmes, besonders starke Hyperämie der Nieren und der Milz.

Hunde.

Nach den Untersuchungen von Pusch[1]) bewegen sich die Giftigkeitsgrenzen für Kornrade bei Hunden zwischen 20 und 50 g. Kruskal[2]) führte Katzen wässerige Lösungen der mit Alkohol erzielten Extraktivstoffe aus Radenmehl mit der Schlundsonde ein und beobachtete, daß die Tiere nach kurzer Zeit durch Erbrechen das Gift entfernten. Nach der Unterbindung des Oesophagus wirkten die Auszüge von Kornrademengen, welche 0,16 g Sapotoxin pro Kilo Tier entsprachen, in einigen Stunden unter Krämpfen tödlich.

Meine Versuche beschränkten sich auf die Applikation von reinem Sapotoxin und auf die Fütterung von Rohsapotoxin für längere Dauer.

Mengen von 20 mg Sapotoxin, in Wurstbrei verrührt, nahmen kleinere Hunde (3—5 kg) anstandslos auf, erhöhte man aber die Gabe auf 50—80 mg, so verweigerten sie im größten Hunger die Aufnahme. Absichtlich beigebrachte Mengen von 50 mg hatten in der Regel schon nach 10—20 Minuten Erbrechen zur Folge, zuweilen trat aber auch nach Gaben von 80 mg Erbrechen erst nach 1—2 Stunden auf und folgten dann leichte Durchfälle. Während diese Erscheinungen bei 5 Hunden in ganz gleicher Weise sich zeigten, schien ein anderer Hund das gleiche Präparat besser zu

1) Deutsche Zeitschrift für Tiermedizin 1890 Bd. 16 S. 222.

2) Arbeiten des pharmakolog. Instituts zu Dorpat Jahr 1891 Bd. VI. S. 135.

vertragen, so daß ihm in einer Versuchsreihe von 9 Tagen 5,65 g Sapotoxin, in einer zweiten von 8 Tagen 4,98 g Sapotoxin beigebracht werden konnten. Die beiden Versuchsreihen mußten aber früher abgebrochen werden als beabsichtigt war, weil starke Durchfälle und Appetitlosigkeit sich einstellten. Nach Ablauf der gastroenteritischen Erscheinungen wurde dem letztgenannten Hunde (5300 g), der nur mit gekochtem Rindfleisch und Butter gefüttert wurde, Rohsapotoxin in Butter verrührt, in einer Wursthaut beigebracht und zwar Anfangs täglich zweimal, dann dreimal und später viermal je 0,4 g Rohsapotoxin [1]) = 0,212 g reine Substanzen.

Versuch 9. Der Hund erhielt vom

12. II.08	bis mit	29. II.	24,8 g Rohsapotoxin	= 13,14	reine Substanzen
1. III.	=	31. III.	40,8 g =	= 21,62	= =
1. IV.	=	10. IV.	13,6 g =	= 7,21	= =
				41,97.	

Bei dieser Dosierung zeigte der Hund, abgesehen von einigen Durchfällen keinerlei Vergiftungserscheinungen. Gab man aber statt 0,4 g gleich 0,8 g Roh-Sapotoxin, so erfolgte in der Regel eine Stunde nachher Erbrechen und auch Appetitlosigkeit für den ganzen Tag.

Während bei den meisten anderen Versuchstieren schon geringe Mengen, hatten bei diesem Hunde erst Ueberschreitungen der gewohnten Dosis Reizerscheinungen von Seiten des Verdauungskanals zur Folge. Besonders auffallend war, daß der Hund nach so langer Fütterungsdauer keinerlei Vergiftungserscheinungen zeigte — der Sektionsbefund wies keinerlei Anhaltspunkte für eine Schädigung der Organe auf. Der Hund setzte oft 2 Tage lang keinen Kot ab, so daß bisweilen Mengen von 2,554 g wirksamer Substanzen im Verdauungskanal sich vorfinden mußten, wenn eine Zersetzung nicht angenommen werden durfte. Bei der chemischen Untersuchung der Hühnerexkremente konnten wir, wie bereits angegeben, weder Sapotoxin noch Sapogenin auffinden, es schien daher die Annahme gerechtfertigt, daß die Saponinsubstanzen im Verdauungskanal verändert, oder ganz zerlegt werden. Um nun zu sehen, wie die Verhältnisse beim Hunde gelagert seien, haben wir die anfallenden Kotmengen stets einer eingehenden Untersuchung unterzogen.

1) Anmerkung: Nachdem ein Unterschied in der Wirkungsweise zwischen Agrostemma-Sapotoxin und Agrostemmasäure nicht festgestellt werden konnte, wurde das von uns dargestellte Rohsapotoxin verwendet, dessen Gehalt an wirksamen Substanzen aus dem Ergebnis der Sapogeninspaltung zu 53 Prozent sich berechnete.

Isolierung eines Sapogenin-Abbauproduktes aus Hundekot nach Sapotoxinfütterung.

(Gemeinsam mit Herrn Dr. E. Mayr).

Der getrocknete und fein gepulverte Hundekot wurde zunächst mit Aether, hierauf mit 40 proz. Alkohol und dann mit Wasser extrahiert. Letztere zwei Extrakte wurden resultatlos auf Sapotoxin und Sapogenin untersucht. Nun wurden die Rückstände nochmals getrocknet und mit ziemlich viel Essigäther etwa 12 Stunden bei Seite gestellt, dann filtriert und der Essigäther abdestilliert bis auf einen kleinen Rest, der dann in einer Glasschale noch auf 1—2 ccm eingedampft wurde. Dabei schied sich ein pulveriger Niederschlag aus, der nach dem Abkühlen auf einem kleinen Filter gesammelt, mit wenig Essigäther nachgewaschen und nunmehr als weiße Substanz auf Ton gestrichen wurde. Sie ließ sich aus absolutem Alkohol oder solchem von 90 Vol. Proz. in der Weise kristallisieren, daß man in viel Alkohol löste und dann zur Kristallisation eindampfte. Bei 290° war der Körper noch nicht geschmolzen, er war stickstoff-halogen- und schwefelfrei, verbrannte ohne Rückstand auf dem Platinblech, und zeigten dieselben Kristallformen, wie das aus Sapogenin durch die Kalischmelze gewonnene Abbauprodukt.

In der Folge wurde der getrocknete Hundekot nach der Behandlung mit Aether sofort mit Essigäther und zwar mit demselben Erfolge behandelt.

Elementaranalyse.

0,1493 g Substanz (bei 100° getrocknet) gaben 0,4193 g CO_2 entsprechend 0,1143 g C und 0,1346 g H_2O entsprechend 0,0149 g H.

Gefunden:

C = 76,56 Proz., H = 9,98 Proz., O = 13,46 Proz.

Atomverhältnis:

C = 7,59, H = 11,88, O = 1.

Berechnet für $C_{30}H_{46}O_4$: C = 76,60 Proz, H = 9,79 Proz., O = 13,61 Proz.

Kristallographische Untersuchung[1]) des aus der Sapogenin-Kalischmelze und des aus Hundekot nach Sapotoxinfütterung gewonnenen Körpers.

Die beiden Präparate zeigen ganz übereinstimmende Kombination zweier prismatischer Formen, von denen die eine etwas

1) Die kristallographischen Untersuchungen wurden auf gütige Veranlassung des Herrn Geheimen Hofrats Prof. Dr. von Groth durch den Assistenten des mineralog. Instituts der Universität, Herrn Dr. Steinmetz ausgeführt.

Ich benütze die Gelegenheit, den Herren auch an dieser Stelle meinen besten Dank zum Ausdruck zu bringen.

größer ausgebildet ist. Das längere Prisma ist manchmal (auch bei beiden Präparaten) durch eine ganz schmale Pinakoidfläche abgestumpft.

Rhombisch

$$a : b : c = 0{,}7710 : 1 : 0{,}8224.$$

Die Kristalle beider Darstellungen zeigen die gleiche Kombination: m {110}, q {011}, letzteres etwas kleiner, und a {100} als schmale Abstumpfung

	Berechnet:	Beobachtet:
m : m = (110) : (110) =	—	*75° 16'
q : q = (011) : (011) =	—	*78° 52'
q : m = (011 :) (110) =	67° 8'	67° 11'

Die Flächen von m sind etwas gerundet.

Ebene der optischen Axen a {100}, 1. Mittellinie Axe c.

Methylierung der aus Hundekot isolierten Säure.

0,3 g Substanz wurden in 2,5 ccm Methylalkohol suspendiert mit methylalkoholischem Kali tropfenweise in Lösung gebracht, dann mit 10 Tropfen reinen Dimethylsulfats versetzt und weiter behandelt, wie bereits S. 257 angegeben. Aus Methylalkohol kristallisierte dann der Ester in schönen weißen Nadeln, die bei 231° bis 232° zu einer trüben Flüssigkeit schmolzen.

Elementaranalyse.

0,0691 g Substanz gaben 0,1947 g CO_2 entsprechend 0,0531 g C und 0,0623 g H_2O „ 0,0069 g H

Gefunden:	Berechnet für die Formel $C_{32}H_{50}O_4$:
C = 76,85 Proz., H = 10,09 Proz.	C = 77,11 Proz., H = 10,04 Proz.

Der Schmelzpunkt des Esters der im Hundekot vorgefundenen Säure stimmt vollkommen überein mit dem Schmelzpunkt des Dimethylesters des aus der Sapogenin-Kalischmelze gewonnenen Körpers. Die gleiche Uebereinstimmung ergeben die Zahlen der Elementaranalysen. Nachdem die kristallographischen Untersuchungen der beiden Säuren ebenfalls übereinstimmende Resultate lieferten, so ist die Jdentität der beiden Körper und ihrer Dimethylester hinreichend erwiesen.

Ein Beweis, daß der im Kote ausgeschiedene Körper von der Sapotoxinfütterung herrührt, ist auch dadurch gegeben, daß er nicht aufzufinden war, wenn mit der Sapotoxinfütterung ausgesetzt wurde. Es ist mit der Auffindung dieses Körpers erwiesen, daß die Saponin-

substanzen im Verdauungskanal zerlegt werden. Ob der gefundene Körper ein Endprodukt darstellt, oder ob ein noch weitergehender oder anders verlaufender Abbau des Moleküls erfolgen kann, läßt sich nicht behaupten; möglicherweise haben wir es bei den Hühnern und Kaninchen mit einer derartigen vollkommenen Spaltung zu tun.

Der Umstand, daß nach Ueberschreitung einer gewissen Gabe Vergiftungserscheinungen sich zeigen, würde dafür sprechen, daß nur eine gewiße Menge in einer bestimmten Zeit entgiftet werden kann.

XXI.

(Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg.)

Über den Abbau aromatischer Substanzen im menschlichen Organismus.

Nach Versuchen am Normalen und Alkaptonuriker. [1])

Von

L. Blum.

Im Gegensatz zu den Körpern der Fettreihe — wenn man von ihrer Beziehung zur Harnstoffbildung absieht — ist man der Frage über den Abbau aromatischer Substanzen im tierischen Organismus schon früh entgegengetreten. Offenbar war in erster Linie hierfür der Umstand bestimmend, daß im normalen Harn charakteristische aromatische Körper sich fanden, deren quantitative Bestimmung keine allzu große Schwierigkeit bot (Hippursäure, Benzoesäure, Phenole). Durch die Möglichkeit der quantitativen Bestimmung dieser Substanzen im Harn war eine zuverlässige Untersuchungsmethode gegeben, ob die zu prüfenden Körper in diese Harnbestandteile übergingen oder nicht. Eine weitere Erleichterung bei diesen Untersuchungen bestand darin, daß im Tierkörper die aromatischen Substanzen nur aus vorgebildeten aromatischen Produkten ihren Ursprung zu nehmen scheinen, wenigstens ein Anhaltspunkt für synthetische Bildung derselben durch Ringschluß nicht gefunden wurde. Baumann [2]), der zahlreiche zur Ringbildung im Reagenzglas neigende Substanzen daraufhin untersuchte, konnte nie einen solchen Übergang im Organismus feststellen und auch in den inzwischen verflossenen 20 Jahren ist kein Befund erhoben worden, der für die Annahme einer solchen synthetischen Bildung spräche.

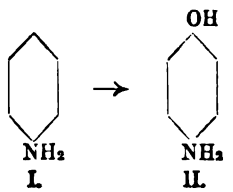
1) Aus äußeren Gründen hat sich die Publikation der Untersuchungen verzögert. Ein Teil der Resultate wurde auf dem Kongreß für innere Medizin (April 1907) bereits kurz mitgeteilt.

2) Baumann, Zeitschr. für physiol. Chemie X.

Als Resultat der sehr zahlreichen Untersuchungen über das Schicksal aromatischer Körper im Tierkörper ergab sich, daß im allgemeinen der aromatische Kern schwer verbrennbar ist und nur in Ausnahmefällen einzelne Substanzen einer völligen Oxydation unterliegen. Von diesen Tatsachen ausgehend, war man nun bestrebt, einerseits die Veränderungen kennen zu lernen, die unverbrennbare Substanzen vor ihrer Ausscheidung durch den Harn im Organismus erleiden, andererseits die Ursachen zu erforschen, warum einzelne Substanzen eine Ausnahmestellung einnehmen, die einen völligen Abbau ermöglicht.

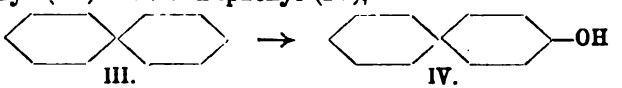
Am übersichtlichsten lassen sich die Veränderungen, die die aromatischen Substanzen im Organismus erfahren, nach zwei Gruppen anordnen, — von ihrer sekundären Paarung mit anderen Gruppen, wie Glycocoll, Schwefelsäure, Glycuronsäure usw. soll hier ganz abgesehen sein: Die eine Gruppe umfaßt die Veränderungen, die am aromatischem Kern stattfinden, die zweite diejenigen, welche die Seitenkette, falls eine oder mehrere vorhanden sind, betreffen.

Die hauptsächlichste Veränderung am Kerne ist eine Oxydation durch Ersatz einer oder mehrerer H-Atome durch eine Hydroxylgruppe. So wird aus Benzol Phenol und weiterhin Dioxybenzol, aus Anilin (I) und seinen Derivaten die entsprechenden Verbindungen des P-amidophenol (II).



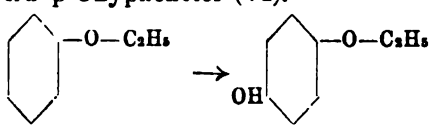
I. II.

Aus Diphenyl (III) wird P-Diphenyl (IV),



III. IV.

Aus Phenetol (V) wird p-Oxyphenetol (VI).



V. VI.

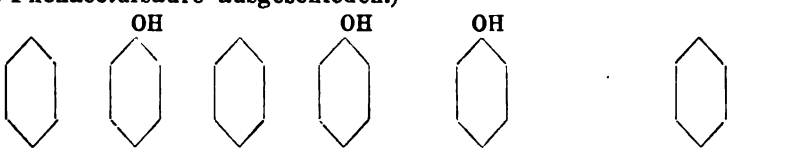
Das Studium dieser Oxydationen hat gezeigt, daß, falls ein H-Atom des Kerns bereits besetzt ist, die Oxydation vorzugsweise in P-Stellung, in geringerem Maße in O-Stellung erfolgt. Dementsprechend werden im Harn nach Benzol-Darreichung neben Phenol

Hydrochinon (p-Dioxybenzol) und Brenzcatechin (o-Dioxybenzol), dagegen nicht m-Dioxybenzol (Resorcin) gefunden.

Was die Veränderungen der Seitenketten anlangt, so muß unterschieden werden zwischen Substanzen, die ein Methylderivat am Benzolring haben und solchen, die eine längere, aus mehreren C-Atomen bestehende Seitenkette tragen. Bei der ersteren findet im allgemeinen eine Oxydation zur Carboxylgruppe statt: aus Toluol, Benzaldeyd, Benzylalkohol wird Benzoesäure. Gegenwart einer anderen Gruppe am Kerne beeinflußt den Abbau: so wird o-Nitrotoluol nur zum o-Nitrobenzylalkohol oxydiert. Sind mehrere oxydierbare Seitenketten vorhanden, so wird nur eine zum Carboxyl oxydiert (Xylol $C_6H_4(CH_3)_2 \rightarrow$ Toluylsäure $C_6H_4{<}\begin{matrix}CH_3\\COOH\end{matrix}$).

Grösseres Interesse beanspruchte der Abbau der Substanzen mit einer Seitenkette von mehreren C-Atomen, weil zu ihnen gerade die aromatischen Körper gehören, die im Eiweißmolekül vorhanden sind und daher ständig im intermediären Stoffwechsel beim Auf- und Abbau der Gewebe auftreten. Im folgenden sind von Körpern mit längerer Seitenkette nur die berücksichtigt, deren Seitenkette eine Fettsäure ist. Da Substanzen dieser Reihe die Quelle der aromatischen Harnbestandteile darstellen mußten, so erhob sich als erste Frage, wie verhalten sich diese aromatischen Substanzen des Harns zu diesen Körpern, Untersuchungen, die vor allem von Baumann und seinen Schülern, ferner von E. und H. Salkowski ausgeführt worden sind.

Im normalen Harn hat man folgende aromatische Körper nachgewiesen: Phenol (I), p-Kresol (II), Benzoesäure (III) (in Form von Hippursäure), p-Oxyphenylessigsäure (IV), Hydroparacumarsäure (V) und wahrscheinlich auch Phenylessigsäure (VI) (mit Glycocoll gepaart als Phenacetursäure ausgeschieden.)

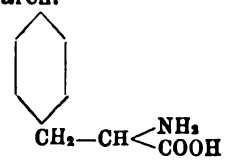


I. II. III. IV. V. VI.

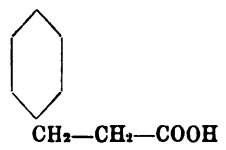
Zur Zeit, als diese Untersuchungen begonnen wurden, war als einziger Vertreter der aromatischen Gruppe im Eiweiß das Tyrosin bekannt. Baumann konnte nun nachweisen, daß bei der Fäulnis von Tyrosin in vitro Hydroparacumarsäure, p-Oxyphenylessigsäure, p-Kresol und Phenol entstehen. Für die geringen Mengen, in denen

diese Substanzen im Harn vorkommen, ist durch die Annahme, daß bei der Darmfäulniß dieselben Prozesse stattfinden und auf diesem Wege die Harnbestandteile entstehen, eine ausreichende Erklärung gegeben.

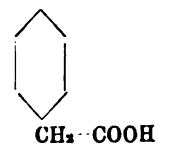
Mit dem Befund von Phenylalanin (I) als ständigem Bestandteil des Eiweißmolekülls war die Möglichkeit gegeben, die Anwesenheit von Phenylessigsäure (III) und Benzoesäure im Harn, die letztere aus Phenylpropionsäure (II) entsteht (s. u.), durch den gleichen Vorgang zu erklären.



I.

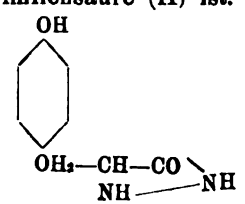


II.

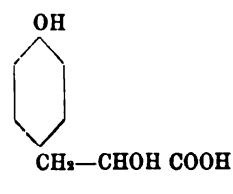


III.

Der Vergleich der im Organismus beim Eiweißabbau entstehenden Mengen von Tyrosin und Phenylalanin mit den geringen Quantitäten der im Harne sich vorfindenden Substanzen wies darauf hin, daß nur ein geringer Bruchteil des Tyrosins und Phenylalanins in solche Produkte umgewandelt werden, der größte Teil aber abgebaut werden mußte. Die Untersuchungen Baumanns und seiner Schüler [1]) ergaben in der Tat, daß eingeführtes Tyrosin beim Menschen und Hunde oxydiert wird, ohne daß im Harn aromatische Oxysäuren oder Phenole in vermehrter Menge erscheinen. Beim Kaninchen konnte Blendermann nach tagelanger Fütterung mit relativ großen Tyrosinmengen im Harn Tyrosinhydantoin (I) und eine andere Substanz finden, die wahrscheinlich das desamidierte Tyrosin, die p-Oxyphenylmilchsäure (II) ist.



I.



II.

Hydroparacumarsäure, Paroxyphenylessigsäure konnten nicht die Zwischenprodukte sein, da diese Substanzen größtenteils unverbrannt in den Harn übergingen.[2]) E. und H. Salkowski bestätigten [3]) diese

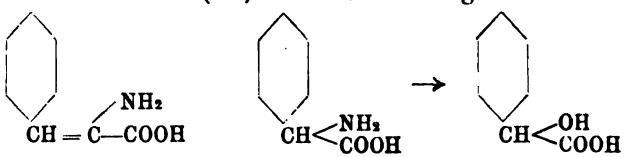
1) Baumann, Ber. der deutsch. chem. Gesellsch. XIII, 283. — Schotten, Zeitschr. für phys. Chemie. VII. — Blendermann, ebd. VI.

2) Schotten (loc. cit.).

3) E. u. H. Salkowski, Ber. der Deutsch. chem. Gesellsch. XII, 633 und Zeitschr. f. phys. Chemie, VI.

Angaben und stellten analoge Verhältnisse für die Phenylpropionsäure und Phenylessigsäure fest: die Phenylpropionsäure wird zur Benzoesäure oxydiert und als Hippursäure, die Phenylessigsäure ebenfalls mit Glycocoll gepaart als Phenacetursäure im Harn ausgeschieden. Diese Art des Abbaues kam demnach auch nicht für das Phenylalanin in Betracht.

Da sowohl Phenylalanin wie Tyrosin α-Amidosäuren sind, die Gegenwart dieser Amidogruppe von besonderer Bedeutung erschien, prüfte Baumann das Verhalten anderer aromatischer Amidosäuren: der α-Amidozimtsäure (I) und Phenylamidoessigsäure (II.) Während die erste verbrannt wurde, wurde die Phenylamidoessigsäure als Mandelsäure (III) unverbrannt ausgeschieden.

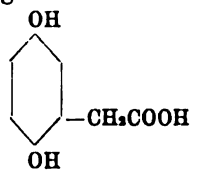


I. II. III.

Auf Grund dieses Befundes kamen Baumann und seine Schüler zum Schluß, daß die Sonderstellung des Phenylalanins und Tyrosins unter den aromatischen Substanzen von ihrer Zusammensetzung aus einer 3 C-Atome haltigen Seitenkette, deren mittlere eine Amidogruppe trägt, abhängig ist.

Knoop, der in neuerer Zeit den Abbau von aromatischen Fettsäuren untersucht hat, konnte die Befunde Baumanns und Salkowskis bestätigen, er fand, daß Phenyl-α-Milchsäure sich genau wie die entsprechende Amidosäure, das Phenylalanin, verhielt und im Organismus verbrannt wird. Für die nicht verzweigten aromatischen Fettsäuren konnte er an der Hand seiner Versuche nachweisen, daß Phenylbuttersäure zu Phenylessigsäure, Phenylvaleriansäure und die Phenylpropionsäure zur Benzoesäure oxydiert werden, demnach eine Oxydation dieser Substanzen in β-Stellung stattfindet.

Einen neuen Gesichtspunkt in die Frage des Abbaues der aromatischen Substanzen im Tierkörper brachte der Befund von Baumann [1]), daß bei der Alkaptonurie im Harne Hydrochinonessigsäure, die Homogentisinsäure ausgeschieden wird.

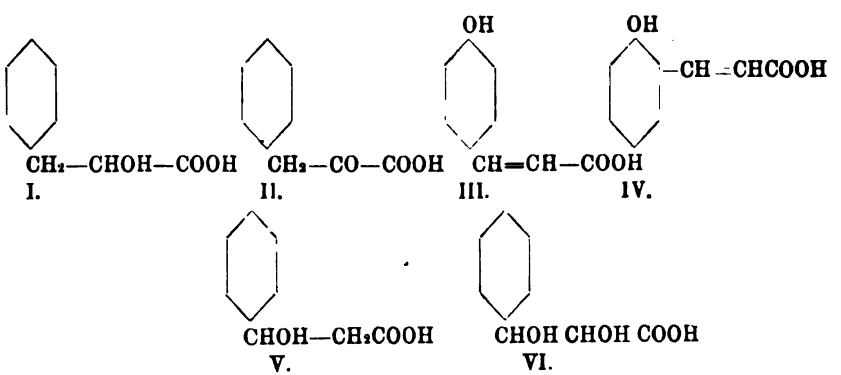


1) Wolkow u. Baumann, Zeitschr. f. phys. Chemie, XV 261.

In welchem Zusammenhange stand nun diese bis dorthin unbekannte, im Tierkörper noch nie gefundene Säure zu der aromatischen Gruppe des Eiweißes? Die Möglichkeit, die Homogentisinsäure quantitativ zu bestimmen, gestattete hierüber Auskunft zu erlangen. Eingabe von Eiweiß vermehrte die Homogentisinsäure-Ausscheidung, von Eiweißspaltungsprodukten ging Tyrosin, — Phenylalanin war damals noch nicht bekannt, — quantitativ in Homogentisinsäure beim Alkaptonuriker über. Andere aromatische Körper, wie Phenylessigsäure, Phenylpropionsäure, Phenylamidoessigsäure, brachten keine Vermehrung der Homogentisinsäure-Ausscheidung hervor.[1])

Spätere Untersuchungen wiesen nach, daß Phenylalanin sich genau wie Tyrosin verhält.[2]) In planmäßiger Weise haben Neubauer und Falta[3]) den Übergang aromatischer Substanzen in Homogentisinsäure untersucht und dabei festgestellt:

α-Phenylmilchsäure (I), Phenylbrenztraubensäure (II) gehen in Homogentisinsäure über; dagegen nicht p-Cumarsäure (III), o-Cumarsäure (IV), Phenyl-β-Milchsäure (V), Phenylglyzerinsäure (VI).



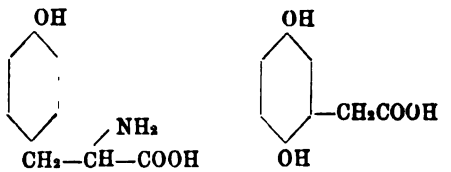
Dabei zeigte sich, daß dieselben Substanzen, die beim Alkaptonuriker in Homogentisinsäure übergingen, vom Normalen verbrannt wurden, während die im normalen Organismus unverbrennbaren Körper keine Umwandlung in Homogentisinsäure zeigten. Da nun, wie Baumann und seine Schüler gezeigt haben, Homogentisinsäure normalerweise verbrannt wird, lag der Schluß nahe, daß der Abbau des Tyrosins und des Phenylalanins auch im Stoffwechsel des nor-

1) Embden, Zeitschr. f. physiol. Chemie XVII, XVIII. — Mittelbach, D. Archiv für klin. Mediz. LXXI, 61.

2) Falta u. Langstein, Zeitschr. f. physiol. Chemie. XXXVII, 513.

3) Neubauer u. Falta, ebd. XLII, 81.

malen Menschen über die Homogentisinsäure erfolge; die Alkaptonurie würde demnach das Stehenbleiben eines normalen Abbauvorgangs auf einer intermediären Stufe bedeuten. Die Erklärung des Übergangs von Tyrosin in Homogentisinsäure (II) bot allerdings große Schwierigkeiten, weil hierzu eine Wanderung der



I. II.

Seitenkette oder des Hydroxyls am Kerne angenommen werden mußte: die vorher in p-Stellung zur (OH-) Gruppe stehende Seitenkette mußte in m- oder o-Stellung zu demselben treten. Da zur Zeit als Baumann seine Versuche anstellte, chemische Analogien zu einem solchen Vorgang nicht bekannt waren, nahm Baumann seine Zuflucht zur Hypothese, daß die OH-Gruppe des Tyrosins bei der Alkaptonurie durch einen unbekannten Erreger im Darme reduziert würde und dann erst eine Oxydation des Benzolkerns zu Hydrochinon stattfinden würde, eine Ansicht, die jedoch später von Baumann selbst nicht mehr aufrecht erhalten wurde und auch gänzlich verlassen worden ist.

Aus dem Geschilderten geht hervor, daß wir über den Vorgang, der beim Alkaptonuriker zur Bildung von Homogentisinsäure aus Tyrosin und Phenylalanin führt, nichts sicheres wissen. An der Hand von Überlegungen, wie dieser Prozeß sich vollziehen könnte, schien es nun möglich, neue experimentelle Tatsachen über diese Umwandlung zu erbringen. Durch gleichzeitige Versuche am Normalen war weiter ein Aufschluß darüber zu gewinnen, ob der bis dahin festgestellte Parallelismus im Abbau aromatischer Substanzen zwischen Normalem und Alkaptonuriker auch bei anderen, dem Tyrosin im Aufbau näher stehenden Substanzen, sich bestätigen würde. Falls letzteres der Fall war, boten die Versuche am Alkaptonuriker den großen Vorteil, daß sie mit quantitativer Genauigkeit den Übergang dieser Substanzen in Homogentisinsäure zu bestimmen gestatten und dadurch für die Versuche am Normalen, wo genaue quantitative Bestimmungen nicht möglich sind, die nötige Ergänzung bringen.

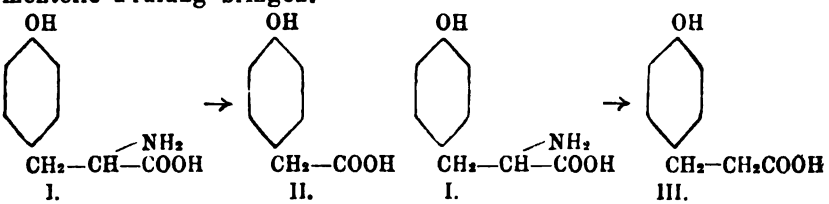
II.

Der Übergang von Tyrosin, — aus später zu besprechenden Gründen soll von ihm als dem einfacheren angegangen werden — in

Homogentisinsäure umfaßt folgende Veränderungen: 1) Abbau der Seitenkette: die Amidopropionsäure wird zur Essigsäure. $CH_3 - CH(NH_2)-COOH \longrightarrow CH_3\,COOH$. 2) Oxydation im Kern durch Eintritt einer (OH-) Gruppe und 3) Verschiebung der Stellung der Seitenkette zu den Hydroxylgruppen.

Nimmt man nun an, daß diese Prozesse zeitlich nacheinander verlaufen, so waren folgende Möglichkeiten zu prüfen:

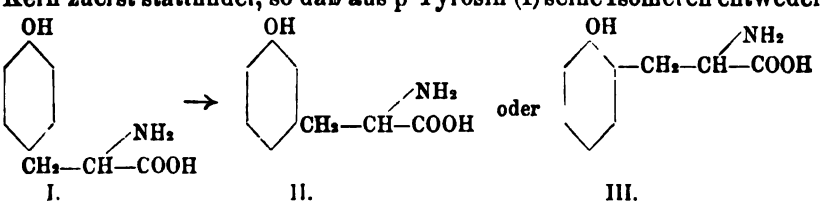
a) Der Abbau beginnt in der Seitenkette. Aus Tyrosin (I) wird p-Oxyphenylessigsäure (II), aus der dann Homogentisinsäure wird. Der Abbau über die Hydroparacumarsäure (III) ist an sich als ein im intermediären Stoffwechsel ungewöhnlicher Reduktionsvorgang unwahrscheinlich; sicheren Entscheid konnte jedoch erst die experimentelle Prüfung bringen.



Das Verhalten der p-Oyxphenylessigsäure und Hydroparacumarsäure beim Normalen ist, wie oben erwähnt, bereits von Baumanns Schüler Schotten (loc. cit.) untersucht worden. Es zeigte sich, daß von 10 g hydroparacumarsaurem Natron 13 Proz. unverändert und 13 Prozent nach Oxydation zu p-Oxybenzoesäure gepaart mit Glycocoll als p-Oxybenzursäure ausgeschieden wurden. Von 7.5 g p-oxyphenylessigsaurem Natron fand Schotten 78.6 Proz. im Harn unverändert wieder.

Die Versuche am Alkaptonuriker (Tabelle I und II) ergaben, daß keine der beiden Säuren eine Vermehrung der Homogentisinsäure verursachte. Ebenso wie beim Normalen läßt sich demnach dieser Weg als Abbaumodus des Tyrosins beim Alkaptonuriker mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen.

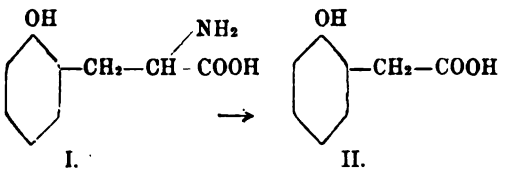
b) Eine zweite Möglichkeit ist, daß die Atomverschiebung am Kern zuerst stattfindet, so daß aus p-Tyrosin (I) seine Isomeren entweder



das m- (II) oder o-Tyrosin (III) entstehen, die dann durch sekundäre Oxydation in p-Stellung und Abbau der Seitenkette in Homogentisinsäure übergingen.

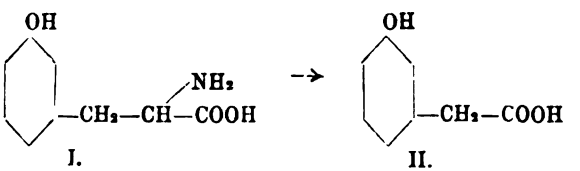
Versuche am Alkaptonuriker zeigen nun, daß keine dieser beiden Amidosäuren in Homogentisinsäure übergeht (Tabelle III und IV).

Die Prüfung der beiden Tyrosine beim normalen Menschen ergab, daß sie zum Unterschiede vom gewöhnlichen p-Tyrosin nicht völlig verbrannt werden, sondern zum Teil in Form der entsprechenden Oxyphenylessigsäuren im Harne wieder ausgeschieden werden. Von 5 g o-Tyrosin (I) wurden ca. 30 Proz. als o-Oxyphenylessigsäure II) im Harne wiedergewonnen, von 10 g ebenfalls ungefähr 30 Proz.



I. II.

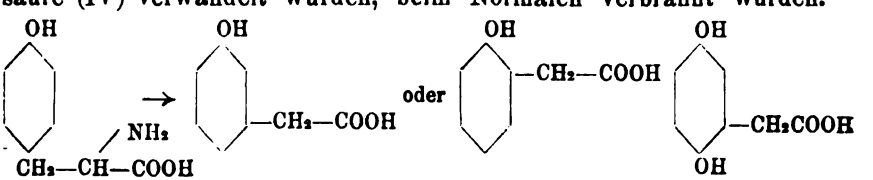
Nach Eingabe von 5 g m-Tyrosin (I) beim normalen Menschen wurden im Harne ca. 30 Proz. m-Oxyphenylessigsäure (II) wiedergefunden.



I. II.

Auch diese Art des Abbaus kann demnach sowohl beim Alkaptonuriker wie beim normalen Menschen mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen werden.

c) Eine dritte Möglichkeit ist, daß Abbau der Seitenkette zur Essigsäure und Wanderung der Atomgruppen gleichzeitig stattfinden und daß auf diesen Prozeß dann eine Oxydation in p-Stellung erfolgt. Es würde so aus p-Tyrosin (I) m- (II) oder o- (III) Oxyphenylessigsäure entstehen, die dann beim Alkaptonuriker in Homogentisinsäure (IV) verwandelt wurden, beim Normalen verbrannt würden.



I. II. III. IV.

Gegen eine solche Annahme sprechen die Resultate der Versuche mit m- und o-Tyrosin, die zu diesen Oxyphenylessigsäuren abgebaut werden; der Versuch mit diesen Substanzen bestätigt diese Resultate.

Beim Alkaptonuriker rufen weder o- noch m-Oxyphenylessigsäure eine Steigerung der Homogentisinsäure hervor. Beim Normalen wurden von 5 g eingegebener m-Oxyphenylessigsäure 80 Prozent im Urin unverändert gefunden, von 3.7 g o-Oxyphenylessigsäure ca. 2.9 g = 78 Proz.

Keine der geprüften Möglichkeiten erwies sich demnach als der Weg, auf dem der Abbau stattfindet. Bevor ich auf den letzten übrigbleibenden Abbaumodus eingehe, möchte ich aus den Resultaten noch einiges Bemerkenswertes hervorheben: Es ist auffallend, daß weder aus der o- noch der p-Oxyphenylessigsäure Homogentisinsäure wird, trotzdem es bei diesen Substanzen nur einer Oxydation in p-Stellung bedurfte, ein Prozeß, der doch sonst im Organismus leicht stattfindet; wie die Versuche von Neubauer und Flatow [1]) zeigen, findet bei Behandlung der o-Oxyphenylessigsäure mit Kaliumpersulfat in alkalischer Lösung in vitro eine solche Oxydation in p-Stellung statt, so daß auf diese Weise Homogentisinsäure gebildet wird. Nach den obigen Versuchen, die durch die mit o- und m-Tyrosin gemachten bestätigt werden, ist der Organismus hierzu nicht imstande.

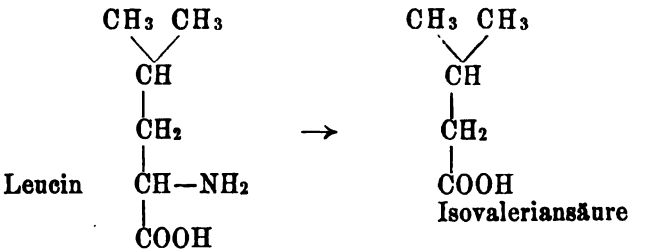
Eine weitere Tatsache, die die Versuche mit o- und m-Tyrosin zum ersten Male strikte beweisen, ist der Abbau einer α-Amidosäure zu der um ein C-Atom niedrigeren Säure, in diesem Falle der Amidopropionsäure zur Essigsäure. Bisher lagen als Beweise für einen solchen Abbau im Tierkörper [2]) nur die Umwandlung des p-Tyrosins und Phenylalanins in Homogentisinsäure beim Alkaptonuriker vor. Als weiterer Beweis wurde das Verhalten der Amidofettsäuren bei der Oxybuttersäure resp. Acetonbildung angesehen. So konnten Baer und Blum [3]) zeigen, daß Leucin beim schweren Diabetiker ebenso wie die Isovaleriansäure in β-Oxybuttersäure übergehen.

---

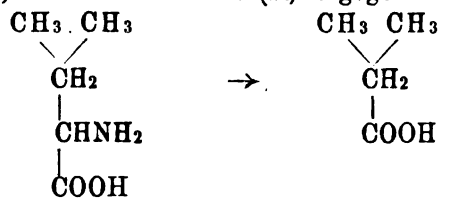
1) Neubauer u. Flatow, Zeitschr. f. phys. Chemie. LII, 375.

2) Bei der Einwirkung von Mikroorganismen auf Amidosäuren ist von Nencki (Gesammelte Arbeiten I, 204) der Übergang von Leucin in Isovaleriansäure, von F. Ehrlich der von Isoleucin in Methyläthylessigsäure beobachtet worden. (Ber. der Deutsch. Chem. Gesellsch. XL, 1027.) Ebenso konnten Hopkins und Cole die Bildung von Indolessigsäure aus Tryptophan bei der Fäulnis beobachten. (Journ. of Physiol. XXIX, 451).

3) Baer u. Blum, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. LV u. LVI



Embden [1]) konnte mit Hilfe von Leberdurchblutungsversuchen zeigen, daß Leucin und Isovaleriansäure Aceton lieferten, α-Aminoisovaleriansäure (I) und Isobuttersäure (II) dagegen nicht.



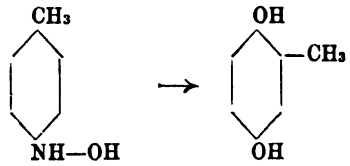
I. II.

Zum Unterschied von diesen indirekten Beweisen zeigen die Versuche mit o- und m-Tyrosin diesen Abbau in die ein C-Atom niedere Carbonsäure als einen normalen Stoffwechselvorgang.

Es folgt aus den angeführten Versuchen, daß bei der Bildung von Homogentisinsäure es sich nicht um eine Reihe hintereinander verlaufender Prozesse handeln kann; es bleibt daher nur die Annahme übrig, daß die einzelnen sich abspielenden Prozesse in direktem Zusammenhange stehen und derartig miteinander verknüpft sind, daß der Ablauf des einen notwendig den des anderen voraussetzt. Die Gegenwart einer angreifbaren Amidogruppe in α-Stellung ist, wie das Beispiel des o- und m-Tyrosin zeigt, nicht ausschlaggebend; das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe in p-Stellung ist ebenfalls nicht genügend (p-Hydrocumarsäure und p-Oxyphenylessigsäure). Es müssen daher zum Abbau beide Bedingungen zusammentreffen, und wir müssen annehmen, daß gleichzeitig mit dem Abbau der Seitenkette eine Atomwanderung am Kern und die Oxydation stattfindet. Eine solche Annahme bietet nun neuerdings auch vom chemischen Standpunkte aus nichts Unmögliches; es liegen im Gegenteil Vorgänge vor, die sich ganz analog der Homogentisinbildung aus Tyrosin gestalten. Schon E. Meyer [2]) konnte als erstes Beispiel für eine solche Umlagerung am Kerne eine Beob-

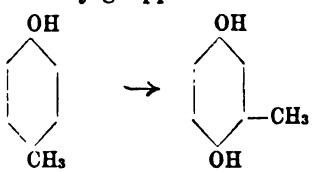
1) Hofmeisters Beiträge Bd. VIII.
2) Deutsch. Arch. f. klin. Mediz. LXX, 447.

achtung von Bamberger[1]) anführen: bei der Einwirknng von heißer verdünnter Schwefelsäure auf Toluylhydroxylamin (I) wurde Toluhydrochinon (II) erhalten.



I. II.

Weitere Beispiele von solchen intramolekularen Atomverschiebungen wurden von Blanksma[2]) bei der Kalischmelze von o- u. p-Halogenphenolen beobachtet, indem Resorcin gebildet wurde. Als der typischste und ganz der Homogentisinbildung gleichende Vorgang kann die neuerdings von Kumagai und Wolffenstein[3]) beschriebene Bildung von Homohydrochinon (II) aus p-Kresol (I) angesehen werden. Bei der Einwirkung von Kaliumpersulfat auf p-Kresol in saurer Lösung wurde eine Oxydation unter gleichzeitiger Atomverschiebung der Methylgruppe beobachtet.



I. II.

Vom chemischen Standpunkte aus ist daher die Annahme der Umwandlung des Tyrosins in Homogentisinsäure durch gleichzeitigen Abbau der Seitenkette, Oxydation in p-Stellung und Wanderung der Seitenkette, die wir nach den obigen Versuchen annehmen können, berechtigt.

Bei den bisherigen Erörterungen wurde immer vom Tyrosin ausgegangen; es erhebt sich nun die Frage, wie verhält sich das Phenylalanin? Da, wie oben bereits hervorgehoben, Phenylessigsäure beim Alkaptonuriker nicht in Homogentisinsäure verwandelt wird und vom normalen Menschen unverändert ausgeschieden wird, so sind nur zwei Möglichkeiten des Abbaus vorhanden: es findet mit der Oxydation gleichzeitig eine doppelte Hydroxylierung in p-Stellung am Kern statt oder es wird das Phenylalanin zuerst in

1) Ber. der B. Chem. Gesellschaft XXVII, 245, XXXIII, 3600 u. XXXVI 2031.
2) Zit. nach Chem. Zentralbl. 1908, p. 1051.
3) Ber. d. D. Chem. Ges. (1908) XIII, 297.

Tyrosin verwandelt und letzteres auf den gekennzeichneten Wege in Homogentisinsäure verwandelt. Experimentelle Tatsachen, die im Sinne letzterer Annahme sprechen, sollen später mitgeteilt werden.

Ergeben sich nun aus den mitgeteilten Versuchen Anhaltspunkte über den Abbau des Tyrosins und Phenylalanins beim Normalen? Auch meine Versuche ergeben, daß alle diejenigen Faktoren, welche beim Alkaptonuriker für die Umwandlung einer aromatischen Substanz in Homogentisinsäure maßgebend sind, die Verbrennbarkeit dieser Substanzen im normalen Organismus bestimmen. Der Schluß, daß im normalen Stoffwechsel der Abbau des Tyrosins und Phenylalanins über Homogentisinsäure stattfindet, ist daher auch nach diesen Versuchen berechtigt, wobei bei dieser Umwandlung die oben geschilderten Prozesse Platz greifen. Der endgültige Beweis hierfür wird aber erst durch den Befund der Homogentisinsäure als Zwischenprodukt im normalen Stoffwechsel erbracht werden.

Experimenteller Teil.

Der Alkaptonuriker, an dem die Versuche angestellt wurden, war derselbe, der auch E. Meyer, Langstein, Neubauer und Falta zu ihren Untersuchungen gedient hatte. Er erhielt täglich die gleiche etwas eiweißarme Nahrungsmenge. Die Abgrenzung des Harns erfolgte bei dem an Stoffwechselversuche gewöhnten Mann 24stündig. Die N-Bestimmungen des Harns wurden nach Kjeldahl gemacht, die Homogentisinsäure wurde nach dem Verfahren von Baumann durch Titration mit $N/_{10}$ ammoniakalischer Silbernitratlösung in 10 ccm Harn bestimmt.

Die Versuche am normalen Menschen geschahen bei 2 Personen mit normaler Verdauung und Nierentätigkeit.

Die Eingabe der zu prüfenden Substanzen erfolgte in kleinen, gleichmäßig über den Tag hin verteilten Portionen (0,5 gr alle $^3/_4$ Stunden), da verschiedentliche Beobachtungen den Unterschied in der Wirkung einzelner größerer Gaben und kleinerer, über längere Zeit hin gegebener, beim Alkaptonuriker festgestellt haben.

Die Säuren wurden als solche ohne Sodazusatz gegeben.

1. Hydroparacumarsäure beim Alkaptonuriker.

Die Säure wurde nach dem Verfahren von Stöhr (Liebigs Annalen, Bd. 225) aus p-Nitrozimtsäureäthylester mit sehr guter Ausbeute dargestellt.

Tabelle I.

Tag	Harnmenge	Gesamt N	N/10 Ag NO_3 Lsg. für 10 ccm Harn	Gesamt Homogentisin Säure	H:N[1]	Eingegebene Substanz
I	2100	14.54	9.3	8.05	55.57	
II	2100	14.56	9.5	8.23	56 23	
III	2100	13.30	9.5	8.23	59.86	
IV	2400	13.09	8.6	8.56	57.55	→ 5 gr Hydroparacumarsäure in 10 Port. alle ¾ Std.
V	2100	13.12	8.6	8.44	61.52	

II. p-Oxyphenylessigsäure beim Alkaptonuriker.

Die Säure wurde aus Nitrophenylessigsäure (durch Nitrieren von Phenylessigsäure gewonnen) nach dem Vorgehen von Gabriel (Ber. d. D. chem. Gesell. 15, 834) dargestellt.

Tabelle II.

Tag	Harnmenge	Gesamt N	ccm N/10 Ag NO_3Lösung für 10 ccm Harn	Gesamt Homogentisin Säure	H:N	Eingegebene Substanz
I	2100	13.9	8.4	7.44	53.53	
II	2100	14.7	8.3	7.19	48.90	
III	2100	14.7	8.3	7.19	48.9	
IV	3100	14.24	5.9	7.54	52.9	→ 5 g P-Oxyphenylessigsäure in 10 Portionen stündl.
V	2100	14.06	8.8	7.62	54.2	
I	2100	14.35	8.8	7.62	53.11	
II	2100	15.05	8.9	7.71	51.22	
III	2100	12.82	8.2	7.10	54.15	→ 6 g P-Oxyphenylessigsäure in 10 Portionen stündl.
IV	2100	14 02	8.8	7.62	54.23	
V	2100	13.29	8.6	7.45	56.05	

Versuche mit m-Tyrosin.

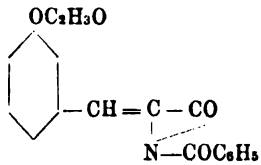
a) Darstellung:

Die Synthese der Substanz erfolgte nach der von Erlenmeyer für das Phenylalanin und p-Tyrosin angegebenen Methode (Liebigs Annalen 271 und 307) durch Kondensation von m-Oxybenzaldehyd mit Hippursäure, bei Gegenwart von wasserfreiem Natriumacetat und Essigsäureanhydrid.

Gleiche Moleküle Hippursäure und m-Oxybenzaldehyd werden mit 3 Molekülen wasserfreiem Na-Acetat in der Reibschale innigst vermischt und nach Versetzen mit 3 Molekülen Essigsäureanhydrid

1) Nach dem Vorgang von Langstein und Meyer (loc. cit.) wurde der Faktor Homogentisinsäure zu Stickstoff H : N bestimmt, der über das Verhalten der Homogentisinsäure-Ausscheidung und des N-Stoffwechsels einen guten Überblick gibt.

aufs siedende Wasserbad gebracht: nach etwa 5 Minuten schmilzt das ganze zu einer bräunlichen Flüssigkeit, die beim Umrühren sehr bald erstarrt. Nach 1stündigem Stehen auf dem Wasserbad wird die erstarrte gelbe Masse mit heißem Wasser durchrührt, abgesaugt, und zuerst mit Wasser, dann mit Alkohol gewaschen. Man erhält so das acetylierte Laktimid der m-Oxybenzoyl-Amidozimtsäure.



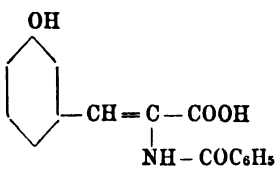
Dasselbe stellt ein gelbes Pulver dar, das in Wasser unlöslich ist, in Aether und kaltem Alkohol sich schlecht löst, dagegen sehr leicht in Chloroform, aus dem es durch Ligroin gefällt wird. Nach mehrmaligem Umfällen durch Zusatz von Ligroin zu der Chloroformlösung zeigt die Substanz den Schmelzpunkt von 149° (unc.)

Die N-Bestimmung nach Kjeldahl ergab:

I. 0,2905 g Substanz entsprechen 9,75 ccm N/10 Säure
II. 0,3154 „ „ „ 10,35 „ „ „

berechnet für	gefunden
$C_{16}H_{13}O_5N$	I. 4,69 %
4,55 %	II. 4,56 „

Zum Überführen in die entsprechende m-Oxybenzoylamidozimtsäure wird die feingepulverte Substanz mit der berechneten Menge 10 % NaOH auf dem Wasserbad erwärmt, bis Lösung eingetreten ist; dabei erfolgt gleichzeitig Abspaltung der Acetylgruppe.



Zur Fällung der Säure wird die aufs doppelte verdünnte Lösung nach Erwärmen auf 80 Grad vorsichtig so lange mit Salzsäure versetzt, bis Congopapier gerade blau wird; es fällt dann die Säure in kleinen weißen Kristallen aus.

Zur Reinigung wird die Säure aus 50proz. heißem Alkohol umkristallisiert, schon nach einmaligem Umkristallisieren zeigt sie einen konstanten Schmelzpunkt 205 bis 206 Grad (unc.).

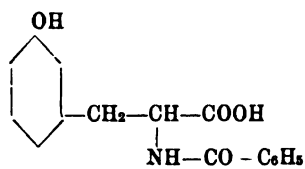
Die N-Bestimmung nach Kjeldahl ergab folgende Zahlen:

I. 0,2124 g Substanz entsprechen 7,65 ccm N/10 Säure
II. 0,2568 „ „ „ 9,9 „ „ „

berechnet für	gefunden
$C_{16}H_{13}O_4N$	I. 5,05%
4,96%	II. 5,03%

Zur Reduktion der m-Oxybenzoylamidozimtsäure in die entsprechende gesättigte Säure, die m-Oxybenzoylamidopropionsäure, dem m-Benzoyltyrosin wurde die Substanz in Wasser suspendiert und 2½% Naamalgam, etwa 10% mehr als der berechneten Menge unter ständigem Turbinieren allmählich eingetragen.

Zur Fällung der Säure wird die alkalische Lösung bei 80 Grad mit Salzsäure versetzt, wobei das m-Benzoyltyrosin in Form eines Syrups ausfällt, der beim Erkalten kristallinisch erstarrt.



Bei Einhaltung des obigen Verfahrens war die Reduktion der Säure so vollständig, daß es in mehreren Versuchen nie gelang, durch Kochen mit NaOH nach dem Vorgang von Erlenmeyer, unreduzierte Säure (kenntlich an der Ammoniakabspaltung) nachzuweisen. Das m-Benzoyltyrosin wurde aus siedendem Wasser (auf 1 Teil 30 Teile Wasser) unter Zusatz von etwas Tierkohle umkristallisiert. Nach zweimaligem Umkristallisieren schmolz die Substanz konstant bei 180 Grad (uncor.).

Die N-Bestimmung nach Kjeldahl ergab:

I. 0,2404 g Substanz geben 8,65 ccm N/10 Säure
II. 0,1947 „ „ „ 6,9 „ N/10 „

berechnet für	gefunden:
$C_{16}\ H_{15}\ O_4\ N$	I. 5,01%
4,92%	II. 4,95%

Die Ausbeuten bei der Reduktion waren im Vergleich zu den bei der Darstellung des p-Tyrosins von Erlenmeyer und E. Fischer angegebenen und auch von mir erhaltenen zufriedenstellend: aus 30 g m-Oxybenzoylamidozimtsäure wurden 20 g m-Benzoyltyrosin gewonnen.

Das Benzoyltyrosin wurde zur Spaltung mit der 40fachen Menge 20 Proz. HCl 4 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht,

die salzsaure Lösung darauf zur Abscheidung der Benzoesäure 24 Stunden in den Eisschrank gestellt und nach Filtration auf dem Wasserbad zur Trockne eingeengt; das zurückbleibende salzsaure Tyrosin wird in möglichst wenig heißem Wasser aufgenommen, nach Filtration mit NH^3 versetzt, worauf das m-Tyrosin als kristallinischer Niederschlag ausfällt. Die Ausbeute bei der Spaltung sind quantitativ.

Zur Reinigung wird das m-Tyrosin aus siedendem Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle umkristallisiert (1 Teil Tyrosin auf 25 Teile Wasser); beim Erkalten fällt das Tyrosin als weiße kristallinische Blättchen aus, ein weiterer Teil kann durch Einengen der Mutterlauge und Versetzen mit Alkohol gewonnen werden.

Der Schmelzpunkt des m-Tyrosins liegt bei 280—281° (uncor.).

Die Elementaranalyse ergibt:

0,1957 g Substanz gaben 0,4247 CO_2 und 0,1114 H_2O.
I. 0,1112 g Substanz gaben 6,15 ccm N/10 Säure
II. 0,1533 „ „ „ 8,50 „ „ „

berechnet für $C_9H_{11}NO_3$		gefunden: I.	II.
C . . .	59,66	59,15	—
H . . .	6,11	6,32	—
N . . .	7,75	7,74	7,75

In seinen Löslichkeitsverhältnissen unterscheidet sich das m-Tyrosin ganz wesentlich vom p-Tyrosin; es ist viel leichter löslich in Wasser, in 120 Teilen kalten bei 17 Grad und 22 Teilen siedenden Wassers, in 96proz. reinem Alkohol ist es in Spuren löslich, und ist ebenfalls in Aether unlöslich. Es löst sich in verdünnter Essigsäure schon in der Kälte, in Eisessig beim Erwärmen und fällt beim Erkalten aus letzterem nicht aus.

Versuch mit m-Tyrosin beim Alkaptonuriker.

Tabelle III.

Tag	Harnmenge	Gesamt-N. in gr	N/10 Ag NO_3-Lösung für 10 ccm Harn	Gesamt-Homogentisin Säure à gr	H : N	Substanz
I.	2500	14.26	6.3	6.5	45.71	
II.	2500	13.76	6.5	6.7	48.72	
III.	2800	14.62	6.6	7.62	53.34	→ 5 g m-Tyrosin in 10 Teil.
IV.	2600	12.62	6.4	6.8	54.17	à 0.5 g ¾stündl.
V.	2500	12.35	6.5	6.7	54.24	
VI.	2500	12.11	6.0	6.04	49.89	→ „ „ „

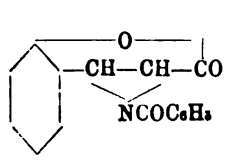
Mit Millons Reagenz gibt es in seiner Eigenschaft als Phenolderivat beim Kochen die gleiche Rotfärbung wie das p-Tyrosin, mit verdünnter Eisenchloridlösung gibt die Lösung des Tyrosins eine blaugrüne Farbe, die bei Überschuß von Eisenchlorid schnell verschwindet.

Versuche am Normalen.

Ein 25jähriger Mann erhält 5 g m-Tyrosin in 10 Portionen $^3/_4$stündlich 1 Pulver. Die 24stündige Harnmenge wird auf dem Wasserbad auf ca. 250 ccm eingeengt, mit Schwefelsäure stark angesäuert, aufgekocht und darauf im Kutscherschen Extraktionsapparate mit Aether extrahiert. Das Aetherextrakt gibt mit Eisenchlorid starke Blaugrünfärbung und Millons Reaktion. Die ätherische Lösung wird mit Soda geschüttelt, die alkalische Lösung nach Ansäuern wiederholt mit Aether extrahiert und der Aether verdunstet; es bleibt ein rötlich gefärbter, kristallinischer Rückstand, der in Wasser gelöst, mit Tierkohle gekocht und zum Trocknen eingedampft wird; der kristallinische Rückstand wird aus viel heißem Benzol umkristallisiert, nach zweimaliger Kristallisation ist der Schmelzpunkt 127,5 Grad, synthetische m-Oxyphenylessigsäure gibt den gleichen Schmelzpunkt, ein Gemisch von beiden schmilzt bei 127,5 Grad; auch sonst gleichen sich die Säuren in den Eigenschaften völlig. Erhalten wurde 1,2 g Säure; auf die eingegebenen 5 g Tyrosin berechnet, beträgt die wiedergewonnene Menge 28 Prozent.

Versuche mit o-Tyrosin.

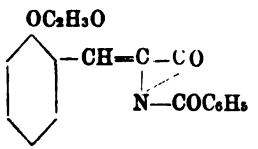
Das o-Tyrosin wurde ebenfalls nach der Methode von Erlenmeyer durch Kondensation von o-Oxybenzaldehyd-(Salicylaldehyd) mit Hippursäure in Gegenwart von Natrium-Acetat und Essigsäureanhydrid dargestellt. Versuche über diese Kondensation liegen bereits vor. Ploechl und Wolfram (Ber. der Deutsch. chem. Gesell. XVIII., 1183) erhielten dabei ein Anhydrid, das Benzoylimidocumaron, aus dem die entsprechende Säure nicht gewonnen werden konnte. Bei Spaltungsversuche wurde in geringer Ausbeute Salicylmilchsäure erhalten. Dem bei der Kondensation entstandenen Cumaron schrieben Ploechl und Wolfram die Formel



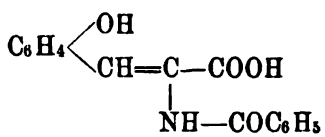
zu; es besaß den Schmelzpunkt von 270 bis 271 Grad, seine Analyse entsprach der Zusammensetzung: $C_{16}H_{11}NO_3$.

Die Darstellung des o-Tyrosins gestaltete sich folgendermaßen:

1 Molekül Hippursäure wird mit 3 Molekülen wasserfreien Naacetat fein gepulvert, mit 1 Molekül käuflichen Salicylaldehyd und 3 Molekülen Essigsäureanhydrid versetzt, und auf das siedende Wasserbad gebracht; es tritt bald Verflüssigung der ganzen Masse zu einer gelbbraunen Flüssigkeit ein, die nach etwa 1 Stunde erstarrt; man läßt sie gegen etwa 2 Stunden auf dem Wasserbad stehen, verrührt darauf die Kristallmasse mit heißem Wasser, saugt ab und wäscht zuerst mit Wasser, dann mit Alkohol, bis letzterer farblos abläuft. Man erhält auf diese Weise das Acetylderivat des o-Oxyamidozimtsäurelactimids.



Das Laktimid stellt ein gelbes Pulver dar, das in Wasser unlöslich ist, in kaltem Alkohol sich etwas löst. In Chloroform löst es sich leicht und fällt bei Zusatz von Ligroin aus. Ein konstanter Schmelzpunkt war aber nicht zu gewinnen, da beim Umkristallisieren derselbe immer steigt und sich fortwährend ändert. Ploechl und Wolfram, die die gleiche Substanz in Händen hatten, haben dieselbe Beobachtung gemacht. Die Analyse gab ebenfalls keine gut stimmenden Werte. Daß das Produkt in seiner Hauptmenge trotzdem obige Zusammensetzung zeigen muß, geht aus seinem weiteren Verhalten hervor. Löst man die Substanz in der berechneten Menge NaOH (10 Proz.) auf dem Wasserbad, so geht sie unter Wasseraufnahme und Abspaltung der Acetylgruppe am Kerne in die entsprechende Zimtsäure über, die beim Versetzen der heißen Lösung mit konzentrierter Salzsäure ausfällt.



Nach einmaligem Umkristallisieren aus heißem Alkohol wird konstanter Schmelzpunkt bei 178 Grad (unc.) erhalten. Bei den meisten Darstellungen jedoch gewinnt man die Säure nicht rein,

indem gleichzeitig das Lacton ausfällt, das mit der erwähnten, von Ploechl und Wolfram erhaltenen Substanz identisch ist.

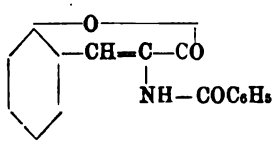
Versucht man nämlich das Gemisch der o-Oxyamidobenzoylzimtsäure und ihres Lactons zu reduzieren, so wird die Zimtsäure reduziert, dagegen nicht das Lacton, das man auf diese Weise rein erhält. Dieses Lacton hat die von Ploechl und Wolfram beschriebenen Eigenschaften, schmilzt bei 270 bis 271 Grad (unc.).

Eine N-Bestimmung nach Kjeldahl ergab:

I. 0,1685 g Substanz gaben 6,25 ccm $N/_{10}$ Säure
II. 0,1321 „ „ „ 4,90 „ $N/_{10}$ „

berechnet für	gefunden:
C_{16} H_{11} O_3 N	I. 5,20 %
5,28 %	II. 5,22 %

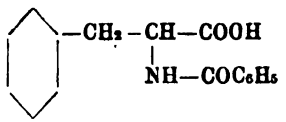
Diesem Lacton kann aber nicht die Formel, wie sie Ploechl und Wolfram aufgestellt haben, zukommen, (von Erörterungen Vergl. Erlenmeyer über Ploechls Theorie), es muß vielmehr die Formel



haben, ist demnach das o-Benzoylamidocumaron. Durch das Auftreten dieses nicht reduzierbaren Cumarons wird die Ausbeute beträchtlich verschlechtert; sie betrug nie über 30—35 Proz. der theoretisch berechneten Mengen.

Es ließ sich dadurch nun dieses vermeiden, daß die Reduktion in alkalischer Lösung vorgenommen wurde. Löst man das Gemisch von Säure und Cumaron in Natronlauge auf (geringer Überschuß über die auf die Säure berechnete Menge) und reduziert nun mit 2 1/2 Proz. Na-amalgam, so steigt die Ausbeute bis auf 85 Proz, der theoretisch möglichen Mengen. Die Reduktion wurde unter langsamem Eintragen des Na-amalgams (berechnete Mengen) und unter Turbinieren vorgenommen. Es wurde dann die heiße Lösung mit konzentrierter HCl gefällt, wobei das o-Benzoyltyrosin zuerst syrupös ausfällt, doch erstarrt der Syrup bald kristallinisch. Zur Entfernung nicht reduzierter Säure wurde die Substanz mit 10 Proz. NaOH so lange gekocht, bis kein NH_3 mehr entwich, und darauf wieder aus der heißen Lösung mit konzentrierter Salzsäure gefällt.

Das o-Benzoyltyrosin



wird zur Reinigung aus siedendem heißen Wasser, unter Zusatz von etwas Tierkohle unkristallisiert. (Auf 1 Teil Substanz 260 Teile Wasser) S = 176 Grad (unc.).

Die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl ergab:

I. 0,1242 g Substanz geben 4,55 ccm N/10 Säure
II. 0,1535 „ „ „ 5,55 „ N/10 „

berechnet für	gefunden
C_{16} H_{15} O_4 N	I. 5,1 %
4,92 %	II. 5,05 %

Um bei der Spaltung des Benzoyltyrosins reines o-Tyrosin zu erhalten, ist es nötig, das Benzoyltyrosin vorher umzukristallisieren, da sonst dem Tyrosin ein Nebenprodukt anhaftet, das erst nach sehr häufigem Umkristallisieren entfernt werden kann.

Es wird daher das unter Zusatz von Tierkohle umkristallisierte o-Benzoyltyrosin mit der 40fachen Menge 20 Proz. HCl am Rückflußkühler 4 Stunden gekocht, die Lösung zur Entfernung der Benzoesäure auf 0 Grad abgekühlt, von der abgeschiedenen Benzoesäure abgesaugt und auf dem Wasserbade die Lösung möglichst weit eingeengt. Das übrig bleibende salzsaures o-Tyrosin wird in möglichst wenig heißem Wasser aufgenommen heiß filtriert und das Filtrat mit NH^3 bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt, es fällt das Tyrosin in rotbraunen Kristallen aus, nach 24stündigem Stehen wird abgesaugt, mit Wasser, Alkohol, Aether gewaschen.

Zur Reinigung wird das ausgeschiedene Tyrosin aus heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert; auf 1 Teil Substanz 45 bis 50 Teile Wasser.

S des reinen Tyrosins 249 bis 250 Grad. Die Elementaranalyse ergab: 0,1847 g Substanz gaben 0,4020 CO^2 und 0,1141 H_2O.

I. 0,1286 g Substanz gaben 7,1 ccm N/10 Säure
II. 0,1300 „ „ „ 7,2 „ N/10 „

berechnet für C_6 H_{11} NO_3	gefunden: I.	II.
C . . . 59,66 %	59.23 %	—
H . . . 6,07 %	6,85	—
N . . . 7,75 %	7,73	7,70

Nach seinen Löslichkeitsverhältnissen nimmt das o-Tyrosin eine Mittelstellung zwischen dem m- und p-Tyrosin ein, nähert sich aber viel mehr dem ersteren; es ist in etwa 500 Teilen kalten Wassers bei 17 Grad löslich, in heißem im Verhältnis 1 : 45 und fällt beim Erkalten wieder aus. In 96 proz. Alkohol ist es unlöslich. In verdünnter Essigsäure und Eisessig löst es sich beim Erhitzen, die Lösung in Eisessig trübt sich beim Verdünnen, aus heißer verdünnter Essigsäure fällt es teilweise beim Erkalten aus. Das o-Tyrosin gibt die Millonsche Reaktion, mit $FeCl_3$ gibt es die für Salicylderivate charakteristische Violettfärbung noch in Verdünnung 1 : 3000.

Versuche mit o-Tyrosin.

a) beim Alkaptonuriker[1])

Tabelle IV.

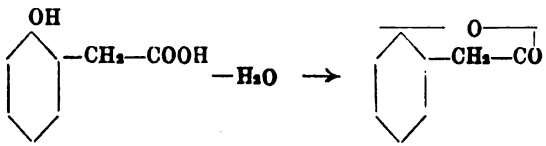
Tag	Gesamt N	Gesamt Homogentisinsäure	H : N	
I	10.82	6.2	57.6	
II	9.5	6.15	62.5	
III	8.96	5.8	64.4	→5 gr O-Tyrosin 10 Portionen à 0.5 alle 3/4 Std.
IV	10.37	5.9	56.6	
V	10.21	5.8	56.6	→5 gr O-Tyrosin 10 Portionen à 0.5 alle 3/4 Std.
VI	9.8	5.95	60.6	

b) Versuche am Normalen.

Derselbe Mann, der das m-Tyrosin bekommen hatte, erhält in der gleichen Weise 5 g o-Tyrosin in 10 Portionen à 0,5 g 3/4 stündlich. Die 24 stündige Harnmenge des Versuchstags wird auf dem Wasserbad auf etwa 250 ccm eingeengt, mit verdünnter SO_4H_2 stark angesäuert, aufgekocht und die Flüssigkeit im Kutscherschen Extraktionsapparat mit Aether extrahiert. Nach Abdunsten des Aethers wird der kristallinische Rückstand in Soda gelöst, die Sodalösung mit Aether geschüttelt, bis letzterer nichts mehr aufnimmt, darauf nach Ansäuern mit Schwefelsäure mit Aether wiederholt extrahiert. Nach Verjagen des Aethers wird der kristallinische Rückstand in heißem Wasser gelöst, mit Tierkohle aufgekocht und entfärbt. Nach Abdampfen des Wassers zeigten die zurückbleibenden Kristalle zwar die Eigenschaften der

1) Die Resultate dieser Versuche am Alkaptonuriker verdanke ich Herrn Dr. Groß, der die Güte hatte, die Substanz einem in der medizinischen Klinik zu Greifswald sich befindenden Alkaptonuriker zu geben und die Bestimmungen im Harn auszuführen.

o-Oxyphenylessigsäure, aber nicht deren Schmelzpunkt. Es wurde daher eine Reindarstellung nach der von Bayer und Fritsch (Berichte der D. chem. Gesellsch. XVII, 974.) angewandten Methode vorgenommen. Erhitzt man o-Oxyphenylessigsäure, so geht sie unter Wasserabspaltung in ihr Lacton über,



das Lacton destilliert bei 236—237 Grad über, hat einen charakteristischen Schmelzpunkt, und kann durch Erwärmen mit Soda wieder in die Säure zurückverwandelt werden. Bei Erhitzen der aus dem Harne erhaltenen Kristalle ging bei 236—337 Grad ein Produkt über, das die Eigenschaften des Lactons zeigte, nach einmaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser bei 49 Grad schmilzt und nach Behandlung mit Soda in eine Säure übergeht, die denselben Schmelzpunkt wie synthetisch dargestellte o-Oxyphenylessigsäure zeigte.[1])

Erhalten wurde nach Eingabe von 5 g o-Tyrosin 1,25 g Oxyphenylessigsäure, nach Eingabe von 10 g 2,4 g, was auf die theoretisch mögliche Menge berechnet 29—30 Proz. ausmacht. Allerdings sind dies Minimalwerte, da bei der Methodik Verluste nicht zu vermeiden sind.

Am Nachtage wurden zuweilen noch kleine Mengen ätherlöslicher Säuren ausgeschieden, die nach der Eisenchlorid- und der Millonschen Reaktion ebenfalls o-Oxyphenylessigsäure zu sein schienen.

Versuche mit m-Oxyphenylessigsäure.

Die Säure wurde nach der Methode von E. und H. Salkowski (Berichte d. D. Ch. Gesellsch. XVII, 50) aus m-Nitrobenzaldehyd und Cyankali gewonnen. Die Ausbeuten an m-Nitrophenylessigsäure konnten dadurch erheblich gesteigert werden, daß der nach Verseifen des m-Nitrobenzoylcyanids mit konzentrierter HCl ausfallende Syrup mit Soda ausgezogen wird, nach Ansäuern der alkalischen Lösung wird durch Extraktion mit Aether eine weitere Menge Säure gewonnen. Die Ausbeute betrug auf diese Weise bis 70 Proz. der berechneten.

---

1) Bei den Versuchen mit o-Oxyphenylessigsäure stellte es sich als vorteilhaft heraus, den Ätherrückstand mit Chloroform aufzunehmen, das die o-Oxysäuren löst, die anderen ätherlöslichen Bestandteile dagegen ungelöst läßt.

a) Beim Alkaptonuriker.

Tabelle V.

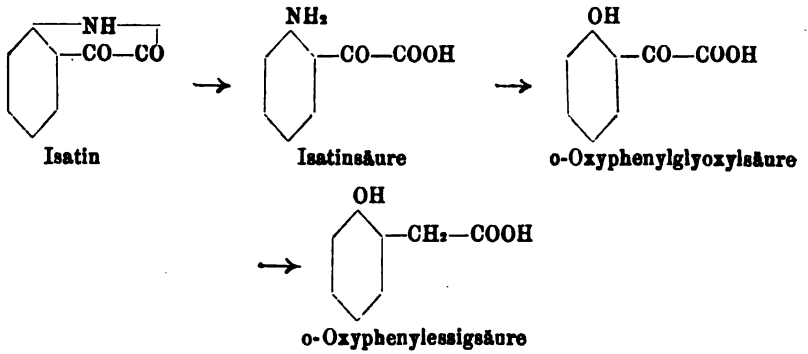
Tag	Harnmenge	Gesamt N in g	N/10 Ag NO_3 Lösung in 10 ccm Harn	Gesamt Homogentisinsäure	H : N	
I	2500	15.34	7.7	7.93	51.79	
II	2500	14.08	7.0	6.89	51.29	
III	2500	13.13	6.8	7.01	54.66	
IV	3300	11.78	5.0	6.81	53.84	→ 5 gr m-Oxyphenylessigsäure in 10 Teilen à 0.5 g
V	2500	10.29	5.3	5.48	53.23	
VI	2500	11.04	6.3	6.50	58.93	
VII	2500	12.14	6.6	6.81	54.88	
VIII	2600	11.81	6.7	7.18	59.9	
IX	2500	12.25	6.6	6.81	55.50	
X	3000	14.15	5.0	6.19	52.54	→ „ „ „
XI	2500	11.34	7.0	7.22	62.80	

b) Beim Normalen.

Derselbe Mann, der das o- und m-Tyrosin erhalten hatte, bekam 5 g m-Oxyphenylessigsäure in 10 Portionen à 0.5 g. Die Gesamtharnmenge des Tages, die mit $FeCl^3$ direkt Grünfärbung gibt, wird auf dem Wasserbad auf ca. 250 ccm eingeengt, mit SO^4H^2 stark angesäuert, aufgekocht, darauf im Kutscherschen Extraktionsapparat mit Aether extrahiert. Die ätherische Lösung wird mit Soda geschüttelt, bis der Aether nichts mehr aufnimmt, darauf die alkalische Lösung angesäuert, mit Aether extrahiert, der ätherische Auszug wird nach Verdunsten des Aethers in Wasser gelöst, mit Tierkohle gekocht, zur Trockne verdampft, die zurückbleibenden Kristalle aus viel Benzol umkristallisiert; auf diese Weise wurden 4 g Säure erhalten, deren Schmelzpunkt 127—128 Gr. betrug. Schmelzpunkt der synthetischen m-Oxyphenylessigsäure ist ebenfalls 128 Grad. Ein Gemisch der beiden schmolz zwischen 127—128 Grad. Im Harne des Nachtages, der ebenso verarbeitet wurde, konnte keine Substanz mit typischer Eisenchloridreaktion nachgewiesen werden.

Versuche mit o-Oxyphenylessigsäure.

Die Säure wurde nach Bayer und Fritsch (loc. cit.) aus Isatin dargestellt; die Reinigung geschah auf dem geschilderten Wege über das Lacton.



a) Versuche beim Alkaptonuriker.

Tabelle VI.

Tag	Harnmenge	Gesamt N	N/10 Ag NO_3 Lösung in 10 ccm Harn	Gesamt-Homogentininsäure	H : N	
I	2500	14.29	6.5	6.70	48.89	
II	2500	13.72	6.1	6.29	45.84	
III	2500	14.03	6.5	6.70	47.75	
IV	2600	13.58	6.8	7.29	53.7	5 gr o-Oxyphenyl-
V	3000	13.95	6.1	7.55	54.1	→essigsäure in 10
VI	2500	13.48	6.9	7.1	52.8	Teilen à 0.5 g

b) beim Normalen.

Ein 18jähriger Mann erhielt 3,7 g o-Oxyphenylessigsäure in 7 Portionen à 0,53 g ¾stündlich. Der Harn wird nach Einengen, Ansäuern, Aufkochen des angesäuerten Harns mit Aether extrahiert der Aetherextrakt mit Chloroform aufgenommen; der nach Verdunsten des Chloroforms zurückbleibende kristallinische Rückstand (2,9 g) zeigt, den Schmelzpunkt der o-Oxyphenylessigsäure: 137 Grad. Zur Identifikation wurde die Säure in das Lacton übergeführt, das bei 236—238 Grad überging und den charakteristischen Schmelzpunkt bei 49 Grad zeigte.

Als Kontrolle für die Versuche am Alkaptonuriker seien zum Schluß 2 Versuche mit p-Tyrosin angeführt, der eine mit Eiweißtyrosin (aus Casein dargestellt), der zweite mit p-Tyrosin, das nach Erlenmeyer und E. Fischer dargestellt wurde. (Ber. der Deutsch. Chem. Gesellsch. 30, 2981, Liebigs Annalen 307, 130).

Tabelle VII.

Tag	Harnmenge	Gesamt N	N/10 Ag NO	Gesamt Homogentisinsäure	H : N	
I	2500	11.34	7.0	7.22	62.9	
II	2500	11.55	7.0	7.22	53.1	
III	2500	10.56	6.2	6.39	60.45	
IV	3300	12.95	7.5	10.20	79.25	→5 gr Eiweiß-
V	2600	12.98	6.4	8.66	66.7	Tyrosin in 10
VI	2500	14.31	6.8	8.79	60.3	Port. à 0.5 gr
VII	2500	14.07	6.8	7.01	49.83	
I	2500	14.26	6 3	6.5	45.5	
II	2500	16.55	7.3	7.5	44.5	
III	2500	14.48	7.1	7.3	50.4	
IV	2500	14.57	7.3	7.3	50.0	
V	2000	15.45	8.3	10.27	66.4	→5 gr synthetisches
VI	2500	13.72	8.4	7.63	55.6	p Tyrosin in 10
VII	2500	13.48	6.3	6.55	48.2	Port. à 0.5 gr

In beiden Versuchen ist die Einwirkung auf die Homogentisinsäureausscheidung deutlich. Ob die stärkere Vermehrung in dem Versuche mit Eiweißtyrosin im Vergleich mit dem synthetischen Produkt davon abhängt, daß letzteres ein Gemisch aus (d)- und (l)-Tyrosin ist, das erstere dagegen das natürlich vorkommende (l)-Tyrosin ist, möchte ich an der Hand dieses einen Versuches nicht entscheiden; Falta, der einen ähnlichen Versuch mit synthetischen und Eiweißphenylalanin ausgeführt hat, fand keinen erheblichen Unterschied.

XXII.

(Aus dem pharmakologischen Institut der K. Tierärztlichen Hochschule zu München.)

Über Sapotoxin von Agrostemma Githago.

Von

J. Brandl.

(III. Mitteilung.)

Fütterungsversuche an Schweinen, Kaninchen, Rindern und Pferden.

Schweine.

Die Berichte über die Wirkung der Kornrade bei den Schweinen gehen sehr weit auseinander. Während die einen die Kornrade für diese Tiere sehr gefährlich halten, glauben andere, daß diese Gefahr sich mindere, weil die Schweine das Gift erbrechen. Demgegenüber wird behauptet, daß die Radensamen zur Schweinefütterung infolge ihres hohen Gehaltes an Eiweiß und Kohlenhydraten besonders geeignet seien.

Pusch[1]) schließt aus seinen Fütterungsversuchen, daß die Kornrade für junge Schweine nicht unschädlich sei. Bei seinen Versuchstieren zeigten sich bedenkliche bronchitische Erscheinungen. Die Disposition der Tiere nimmt mit der Weiterverabreichung des radenhaltigen Futters ab, oder hört auf.

Stier[2]) berichtet über eine Massenvergiftung bei Mastschweinen nach Verfütterung von Roggenschrot, dem bis zu 6 Proz. Kornradensamen beigemischt war. Von 48 Schweinen verendeten 13, vier wurden notgeschlachtet. Die Haut der Kadaver und der schwer Erkrankten zeigte massenhaft stecknadelkopf- bis zehnpfennigstückgroße hellschwarze bis blaurote Hämorrhagien. Nach der Annahme kann jedes Schwein ca. 270 g Radensamen aufgenommen haben.

---

1) Deutsche Zeitsch. f. Tiermedizin 1890 Bd. 16 S. 221.

2) Berliner Tierärztl. Wochensch. Jahrg. 1893 S. 623.

Nach den Mitteilungen Sabatzkys[1]) erlagen 20 Schweine einer Kornradenvergiftung, 8 wurden notgeschlachtet. Die Krankheitserscheinungen bestanden in Appetitlosigkeit, Schwellungen am Halse, Lähmung des Hinterteiles, der Tod erfolgte am 4. Tage, Der Sektionsbefund ergab gastroenteritische Erscheinnngen. Die von den Tieren aufgenommene Kleie stammte von einem über 50 Proz. Kornrade enthaltenden Roggen. Erst 14 Tage nach Beginn der Fütterung trat die Erkrankung bei den Ferkeln, dann bei den älteren Schweinen auf.

Höhne[2]) schildert eine Erkrankung von Schweinen nach Aufnahme von Kleie mit 10 Proz. fremder Beimischung im wesentlichen aus Kornrade, Hederich und anderen Unkräutern. Die Tiere verfielen in Krämpfe und verendeten. Die Sektion ergab hämorrhagische Entzündung der Magen- und Darmschleimhaut.

Kornauth[3]) und Arche kamen auf Grund ihrer lange dauernden Stoffwechselversuche bei Verfütterung von Kornrade an Schweinen zu dem Ergebnis: „daß die Radenfütterung bei jungen Tieren in solcher Menge, wie sie den Ausreutern entspricht, (ca. 40 Proz.) auf die Versuchsschweine keine irgendwie nachweisbare nachteilige Wirkung ausübe und das Radenfutter in dieser Hinsicht als ein vollkommen entsprechendes Mastfutter zu bezeichnen sei.“

2 Versuchsschweine 31 kg, (31,5 kg) erhielten pro Tag je 400 g Kornrade, 300 g Gerste und 300 g Mais, ein drittes Schwein 22 kg, 700 g Kornrade, 150 g Gerste und 150 g Mais. Während das Gewicht der ersten 2 Schweine vom 2. Januar bis 17. Mai von 31 kg auf 57,5 kg bezw. 31,5 kg auf 60 kg stieg, nahm das letztere Schwein, das von früher als schlechter Fresser kekannt war, vom 2. Januar bis 7. März nur um 9 kg zu. Es nahm von dem vorgesetzten Futter nur wenig und ungern auf, Vergiftungserscheinungen zeigte es nicht, es wurde geschlachtet. Der Sektionsbefund war negativ.

Ebenso kommt Hagemann[4]) auf Grund seiner Fütterungsversuche an Schweinen zu dem Schlusse, daß an Mastschweine, noch wachsende Schweine, sowie trächtige Sauen Futtermischungen verfüttert werden können, welche bis zu 60 Proz. reiner Kornrade enthalten, ohne daß irgend eine Gesundheitsschädigung der Tiere nachzuweisen ist.

---

1) Arch. f. wissensch. und prakt. Tierheilk. — Bd. 24 S. 299.
2) Arch. f. wissensch. und prakt. Tierheilk. 1900 — Bd. 26 S. 364.
3) Die Landwirtsch. Versuchsstationen 1892 Bd. 40 S. 177.
4) Landwirtsch. Jahrbücher 1903 Bd. 32 S. 929.

Kobert[1]) ist der Anschauung, daß das Schwein zur Kornradenfütterung bei Innehalten kleiner Anfangsdosen refraktär sich verhält.

Eigene Versuche.

Versuch 10. Zwei Schweine (13 kg und 14 kg) in einem Alter von 2 1/2 Monaten wurden mit Milch und einem Fleischfuttermehl gefüttert. Futter, welchem man Kornradenmehl in einer Menge von 20 g beimengte, verschmähten die Tiere. Erst dann, wenn das Kornradenmehl mit Wasser angerührt aufgekocht dem Futter beigemischt war, nahmen sie die ganze Ration auf. Die anfängliche Tagesmenge von 50 g (3,8 pro kg) wurde nach 8 Tagen auf 100 g (7,7 pro kg) gesteigert, mußte aber am 10. Tage wieder auf 50 g herabgesetzt werden, da sich bei den Tieren wiederholtes heftiges Erbrechen einstellte. Der Versuch mit dem einen Schwein (13 kg) mußte nach 14 Versuchstagen aufgegeben werden, weil das Tier starke Durchfälle und gänzliche Appetitlosigkeit zeigte. Bei dem andern Versuchstier wurde die Fütterung mit 50 g pro Tag fortgesetzt, nach 32 Tagen wurden pro Tag 75 g anstandslos verfüttert, nach weiteren 12 Tagen wurde die Tagesgabe auf 100 g, nach weiteren 14 Tagen auf 125 g, nach weiteren 11 Tagen mußte man wieder auf 100 g bezw. 75 g zurückgehen, weil das Tier wieder Erbrechen, starken Hustenreiz und stellenweise Appetitlosigkeit zeigte. In 82 Tagen erhielt das Schwein 6300 g Kornradenmehl, entsprechend einer Menge an wirksamen Substanzen von 236,25 g. Das Körpergewicht nahm, wenn auch nicht beträchtlich, doch um 3 kg zu.

Futter, welchem nur geringe Mengen von reinem Sapotoxin 1—1,5 g beigemischt war, wurde von den Schweinen stets verzehrt. Die Tiere speichelten ziemlich stark und schäumten, außerdem machte sich Hustenreiz geltend. Mengen von 2 g an nahmen die Tiere im Futter freiwillig nicht auf. Vereinzelte absichtlich beigebrachte Gaben bis zu 6 g (0,3 pro kg), entsprechend ca. 160 g Mehl bewirkten meistens starken Hustenreiz, Erbrechen, welches oft erst nach 2 Stunden auftrat und sich wiederholte, und Appetitlosigkeit. Mengen von 0,5 g pro kg erzeugten eine akute Gastroenteritis mit nachfolgendem Tode.

Bei dem Fütterungsversuche mit Kornradenmehl (Versuch 10) sind ähnliche Erscheinungen zutage getreten wie bei der Sapotoxinfütterung beim Hund. Hier wie dort konnte man längere Zeit fortfüttern, nur durfte man über ein gewisses Maß in der Dosierung nicht hinausgehen, ohne erhebliche Reizerscheinungen von seiten des Verdauungskanals wachzurufen.

Offenbar werden auch beim Schwein die Sapotoxinmengen,

---

1) Kobert Lehrb. d. Intoxikationen 1906 Bd. II S. 756.

welche aus dem Mehle frei werden, allmählich zersetzt. Kleinere Mengen üben auf dem gesunden Gewebe des Verdauungskanals einen entsprechenden Reiz nicht aus, oder es gewöhnt sich der Organismus allmählich an das Gift (Alkohol, Morphium, Nikotin). Häufen sich aber größere Mengen Sapotoxin an, sei es infolge reichlicherer Zufuhr von Kornradenmehl oder besserer Ausnützung desselben, sei es dadurch, daß das freigewordene Sapotoxin nicht rasch genug zersetzt wird, dann treten Vergiftungserscheinungen zutage. Letztere stellen sich um so rascher ein, je empfindlicher der Verdauungstraktus wie zuweilen bei jungen Tieren ist, oder wenn bereits Erkrankungen der Verdauungsorgane bestehen.

Wie aus den Versuchen zu entnehmen ist, brauchen die Kornradenmengen nicht groß zu sein, um eine Erkrankung hervorzurufen und es lassen sich auf diese Weise manche bisher beschriebene Kornradenvergiftungen erklären. Immerhin aber erfordert die Diagnose einer solchen Vergiftung eine gewisse Vorsicht.

Versuch 11. Schwein 17,57 kg.

24. VII. 06 9 Uhr: erhält das Tier mittels Schlundsonde 18 g Rohsapotoxin (= 9,54 g wirksame Substanzen = 0,54 g pro kg) in Wasser gelöst. Auf Kornradenmehl umgerechnet 255 g = 15 g pro kg.

10 Uhr: heftige Würgbewegungen, wiederholtes Erbrechen schleimiger Massen.

12 Uhr: Atmung etwas angestrengt, liegt ruhig da.

2 Uhr: Liegt ruhig im Stall ohne besondere Erscheinungen.

25. VII. 06: Verendet während der Nacht.

Sektionsbefund (im Auszug).[1])

Die eröffnete Bauchhöhle ist frei von patholog. Inhalt. Der Magen enthält etwa ein Quart normalen Futterbreies. Der Inhalt des Anfangsdarmes ist ein dünnflüssiger graugelber schleimiger Brei, derjenige der Dickdärme ist etwas trocken, sonst normal. Die Schleimhaut des Magens ist grau, glatt schlüpfrig, nicht verdickt, nur die Schlundportion zeigt mäßige braunrote, fleckige Rötung der Schleimhaut. Stärkere, im Anfangsdarm mehr fleckige, gegen den Enddarm mehr diffuse Rötung zeigt die Darmschleimhaut. Hier im Enddarm ist das Epithel verquollen und läßt sich bei Berührung leicht entfernen. Die Blasenschleimhaut zeigt spärlich fleckige Rötung. Die Brusthöhle enthält keine pathologische Flüssigkeit. Das Blut ist nicht geronnen, lackfarbig. Das Gehirn zeigt nur Gefäßinjektion.

Sektionsresultat: Gastroenteritis acuta
Toxische Hämatolysis.

1) Mitgeteilt aus dem patholog. Institut der Kgl. Tierärztlichen Hochschule von Prof. Dr. Kitt.

Kaninchen.

Nach den Untersuchungen von K. B. Lehmann und Mori[1]) scheinen die Nagetiere vom Magen aus gegen Kornrade von allen Tieren am wenigsten empfindlich zu sein. Ein Kaninchen (2470 g) nahm in 7 Tagen 105 g Radenpulver, d. i. pro Tag und kg 6,1 g auf, ohne zu erkranken.

Kruskal[2]) führte einem Kaninchen (1600 g) 10 Tage lang je 15 g Kornradenmehl mit Wasser angerührt mittels Schlundsonde in den Magen ein, demnach 150 g Mehl pro kg 93,8 g. Krankheitserscheinungen traten nicht auf. Kruskal kommt deshalb zu dem gleichen Schlusse wie K. B. Lehmann und Mori.

Pusch[3]) fütterte 4 Kaninchen gegen ein halbes Jahr ausschließlich mit radenhaltigem Schrot (44 — 35 — 25 proz.). Nach Beginn der Fütterung zeigten die Tiere außer mehr oder weniger Nasenkatarrh mit öfterem Niesen keinerlei krankhafte Zustände.

Nach Fröhner[4]) scheinen Nagetiere immun zu sein.

Im Anschlusse an die Tatsache, daß Saponinsubstanzen Verwendung finden, Schaumweinen und Brauselimonaden eine zarte nach dem Ausgießen länger sich haltende Schaumkrone zu verleihen, stellte W. Lohmann[5]) Versuche über die Wirkung größerer Mengen Saponin auf den menschlichen und tierischen Körper an. Zu seinen Tierversuchen dienten ausschließlich Kaninchen, an welche neben Grünfutter Saponin — von Dr. R. Sthamer in Hamburg bezogen — mit Brotkrume verfüttert wurde. Der Versuch am Kaninchen I dauerte 10 Tage. Am 1. Tage erhielt das Tier 0,1 g, vom 2. Tage an täglich um 0,1 g mehr, demnach am 10. Tage 1 g Saponin. Während der Versuchsdauer stieg das Gewicht des Tieres von 702 auf 810 g. Vergiftungserscheinungen traten nicht auf. Das Tier wurde getötet, der Sektionsbefund war negativ.

Bei einem zweiten Fütterungsversuch an einem Kaninchen (910 g) wurde mit 0,5 g Saponin begonnen und täglich um 0,5 g gestiegen. Am Ende der Versuchsreihe, am 10. Tage, erhielt das Tier 5,0 g Saponin. Das Tier erhielt nun einen Tag etwas Brod und viel Grünfutter, am nächsten Tage 5 g Saponin, am übernächsten 5,5 g, nach weiteren 4 Tagen 6 g, nach weiteren 4 Tagen

1) Archiv f. Hygiene Bd. 9 Jahrg. 1889 S. 257.

2) Arbeiten d. pharmakolog. Instituts zu Dorpat 1891 Bd. 6 S. 134.

3) Deutsche Zeitsch. f. Tiermedizin 1890 Bd. 16 S. 223.

4) Fröhner Lehrb. der Toxikologie für Tierärzte 1901 S. 183 hier auch Literatur.

5) Zeitsch. f. öffentl. Chemie Jahrg. 1903 S. 320.

6,5 g, nach einer Woche 7 g Saponin. Das Körpergewicht des Tieres betrug am Schlusse des Versuches 1260 g, Vergiftungserscheinungen hatten sich nicht gezeigt. Lohmann vermutet aus der Tatsache, daß diese Pflanzenfresser eine so bedeutende Menge von reinem Saponin ohne Schaden vertragen konnten, eine Gewöhnung der Tiere an diesen Stoff. Außerdem machte Lohmann Versuche an sich selbst, indem er mit 0,1 g Saponin begann, diese Menge täglich um 0,1 g vermehrte und mit 1 g am 10. Tage abschloß. Der unangenehme Geschmack der Lösungen hatte einen ausgeprägten Widerwillen zur Folge, Appetitlosigkeit oder Brechneigung traten nicht ein. Gestützt auf die Versuchsresultate hielt Lohmann unter Berücksichtigung, daß zur Erzeugung eines bleibenden Schaumes in den Getränken nur Milligramme nötig seien, die in den Getränke-Industrien verwendeten normalen Mengen eines chemisch reinen Saponins für normale Menschen selbst bei längerem Gebrauche für unschädlich.

Eigene Versuche.

Um mich zu orientieren, brachte ich einem Kaninchen (Vers. 12) zunächst reines Sapotoxin bei in einer Menge, welche bei Hühnern stets tödlich wirkte, nämlich über 0,6 g pro kg. Der Tod erfolgte bei dem Tier schon in 9 Stunden unter dem gleichen Vergiftungsbilde wie bei den Hühnern. Führte ich den Tieren Kornradenmehl in der den tödlich wirkenden Sapotoxingaben entsprechenden Menge ein, so zeigten sich (Vers. 13) die gleichen Vergiftungserscheinungen, der Tod erfolgte nur etwas später in 11—12 Stunden.

Nach einer größeren Reihe von Versuchen kam ich zu dem Resultate, daß Kornradenmehl in einer Menge von 12 g pro kg = 0,45 g Sapotoxin Kaninchen sicher krank macht, nach einer Menge von 13—14 g pro kg = 0,49 bis 0,52 g Sapotoxin erfolgte eine mehrtägige Erkrankung. Traten profuse Durchfälle sehr rasch auf, so nahmen die Tiere nach 2—5 Tagen Futter auf und erholten sich wieder. Besonders gefährliche Erkrankungen zeigten sich nach Einverleibung von reinem Sapotoxin in Gaben von 0,5 pro kg. Kornradenmehl in Mengen von 15 g pro kg = 0,56 g Sapotoxin pro kg führte jedesmal eine tödliche Vergiftung innerhalb 15 Stunden, in Gaben von 17 g pro kg = 0,64 g Sapotoxin innerhalb 12 Stunden herbei. Sapotoxinmengen von 0,8 g pro kg wirkten bereits in 5 Stunden tödlich.

Ich habe den Kruskalschen Versuch mit Verwendung von Kornradenmehl und mit der entsprechenden Menge von reinem

Sapotoxin wiederholt und kam in allen Fällen zu dem gleichen, Resultate. Die Tiere zeigten während der ganzen Versuchsdauer keinerlei Krankheitssymptome.

Bei den Versuchstieren, bei denen 0,65 g bezw. 0,8 g pro kg Sapotoxin eingeführt wurden, konnte nach dem Tode sowohl im Magen wie im Darmkanale stets Sapotoxin nachgewiesen werden, hingegen gelang es niemals im Kote der anderen Versuchstiere welche Kornradenmehl oder Sapotoxin in nicht tödlichen Mengen erhielten, Sapotoxin oder ein charakteristisches Spaltungsprodukt aufzufinden.

Versuch 12. Kaninchen 1780 g.

14. IV. 08. 10 Uhr: erhält das Tier 1,15 g = 0,61 g pro kg reines Sapotoxin.
10 Uhr 30 Min.: vermehrte Respiration, reichlicher Kotabsatz.
12 Uhr: profuse Durchfälle, frißt nicht.
4 Uhr: schläfrig, nimmt zuweilen Wasser auf.
6 Uhr: komatöser Zustand, Hinterbeine gelähmt.
6 Uhr 30 Min.: Respiration schwach, vollkommene Seitenlage.
7 Uhr: Krämpfe, Tod.

Sektionsbefund.

Gastritis hämorrhagica, mäßige Gefäßinjektion am Darme und am Herzen. Hyperämie der Nieren.

Versuch 13. Kaninchen 3048 g.

15. IV. 08. 9 Uhr: erhält das Tier 54 g Kornradenmehl 17,7 pro kg = 2,03 Sapotoxin = 0,66 pro kg.
10 Uhr: vermehrte Respiration.
11 Uhr: wiederholter Kotabsatz.
12—2 Uhr: Durchfälle.
3 Uhr: nimmt Wasser auf, Futter verschmäht.
4 Uhr: Atmung normal, das Tier zeigt nichts Besonderes.
6 Uhr: etwas Durchfall, Mattigkeit, Bewegungen sehr mühsam.
7 Uhr: somnolenter Zustand; Hinterbeine seitwärts, gelähmt.
8 Uhr: Seitenlage.
9 Uhr: ohne Krämpfe Tod.

Sektionsbefund.

Diffuse Blutungen in der Fundusgegend des Magens, Gefäßinjektion des Darmes in seinem ganzen Verlauf, am Herzen und in der Harnblase. Diffuse Rötung und Schwellung der Dickdarmschleimhaut. Nieren hyperämisch.

Die Ergebnisse der bisherigen Versuche sind in nachfolgender Tabelle wiedergegeben.

	Kornradenmengen in g pro kg		Sapotoxinmengen in g pro kg	
	krankmach.	tödlich wirk.	krankmach.	tödlich wirk.
Tauben	5	10	—	0,6
Hühner	4	15—16	0,3	0,6
Hunde	—	—	0,02—0,05	—
Schweine (junge)	7—9	—	0,3	0,5
Kaninchen	12	14—15	0,4—0,5	0,56—0,62

Aus vorstehender Tabelle ist ersichtlich, daß die Kaninchen besonders große Mengen von Kornrade aufnehmen können ohne Schaden zu erleiden. Offenbar besitzen diese Tiere unter gewissen Umständen in besonderem Maße das Vermögen das Kornradengift unwirksam zu machen. Dadurch werden auch die Schwankungen erklärlich, welche die krankmachenden und die tödlich wirkenden Gaben von Sapotoxin zeigen. In manchen Fällen war ein Unterschied in bezug auf die Heftigkeit der Wirkung bei den Gaben 0,5 g und 0,6 g pro kg nicht zu erkennen, obwohl das Sapotoxin stets in den gefüllten Magen eingeführt wurde. Es erlagen zuweilen Tiere, welche 0,5 g pro kg Sapotoxin aufgenommen hatten, während solche mit einer Gabe von 0,6 g pro kg wieder gesund wurden.

Auffallender Weise nahmen besonders bei Kaninchen die Vergiftungen mit Kornradenmehl nahezu den nämlichen stürmischen Verlauf, wie nach Einverleibung von den entsprechenden Sapotoxinmengen allein, so daß im letzteren Falle der Tod oft nur um kurze Zeit früher eintrat.

Bei den Versuchen von W. Lohmann nahmen die Kaninchen die vorgesetzte Saponinmenge während eines ganzen Tages auf. Sie erhielten indessen auch nicht reines Saponin, sondern ein Handelsprodukt, von welchem nur etwa der dritte Teil aus wirksamer Substanz bestehen dürfte.

Mit Rücksicht auf die obigen Darlegungen dürften diese Versuche an 2 Kaninchen noch nicht den geringsten Beweis für die Ungiftigkeit des angewandten Saponins erbringen. Die von W. Lohmann aus seinen Versuchsresultaten am Menschen gezogenen irrtümlichen Schlüsse für die Unschädlichkeit von Saponinsubstanzen in Getränken wurden bereits von Kobert[1]) in der richtigen Weise beleuchtet.

Bei Hühnern sind zu einer tödlichen Vergiftung ebenfalls große Mengen von Kornrade bezw. Sapotoxin nötig, doch zeigte im

1) Kobert, Beiträge zur Kenntnis d. Saponinsubstanzen. F. Enke, Stuttgart 1904 S. 98.

Gegensatze zu den Kaninchen die tödliche Sapotoxingabe niemals Schwankungen. Empfindlicher scheinen die Schweine zu sein, vorzugsweise jüngere Tiere.

Besonders leicht reagieren auf das Kornradengift die Hunde und nach Kruskal auch die Katzen. Hunde erbrechen schon nach sehr geringen Gaben und verweigern oft längere Zeit die Nahrungsaufnahme.

Trotzdem ist nicht zu leugnen, daß die Tiere unter Umständen allmählich an ganz beträchtliche Mengen von Sapotoxin sich gewöhnen können. Bei der großen Empfindlichkeit der Hunde gegen ganz geringe Mengen von Sapotoxin liegt die Annahme nahe, daß dieses Gift auch beim Menschen schon in sehr geringen Mengen zu wirken vermag. Tatsächlich haben K. B. Lehmann und Mori nachgewiesen, daß Kornradenmehl enthaltendes Brot bereits bei einem Gehalt von 3—5 g Kornrade schon leichte Intoxikation beim Menschen hervorruft. Wenn nun so geringe Mengen bereits beim gesunden Menschen Störungen verursachen können, so ist die Gefahr selbstverständlich für Individuen mit empfindlichen Verdauungsorganen noch viel größer. Einsprüche gegen die Verwendung von Saponinsubstanzen in der Getränkeindustrie haben somit volle Berechtigung.

Pferde und Rinder.

Es war mir nicht möglich, die Wirkung der Kornrade an den größeren Haustieren, an Pferden und Rindern genauer zu studieren.

Ein Versuch (14) an einem 12 Jahre alten Pferde, welches am ersten Tage 40 g Rohsapotoxin = 21,2 g wirksame Substanzen = 565 g Mehl, am darauffolgenden Tage 60 g Rohsapotoxin = 31,8 g wirksame Substanzen = 848 g Mehl erhalten, ergab ein vollkommen negatives Resultat. Den Fütterungsversuchen von Pusch[1]) zufolge können Pferde große Mengen Kornraden aufnehmen, ohne eine chronische Erkrankung zu erleiden. Ein Teil der Versuchspferde blieb gesund, ein anderer zeigte mehr oder weniger intensive Stomatitis, Pharyngitis und Hustenreiz. Spinale Lähmungserscheinungen, wie sie von Dickerhoff beschrieben, wurden nicht beobachtet. Was die Verschiedenheit der Erkrankung der einzelnen Versuchspferde betrifft, schließt Pusch, daß abgesehen von dem nach Jahrgang und Standort wechselnden Gehalt an wirksamen Bestandteilen die Disposition auf das Kornradengift zu reagieren, bei den einzelnen Pferden eine verschiedene sei.

Auch erwachsene Rinder erleiden nach Aufnahme relativ großer Mengen von Kornrade, wie Pusch[1]), Hansen[2]) und O. Hagemann[3])

1) L. c. — 2) Landw. Jahrbücher 1903 Bd. 32 S. 899. — 3) Ebenda S. 929.

nachgewiesen haben, keinen Schaden. Hingegen fanden Hansen und Hagemann, daß Milchkühe nach reichlicher Kornradenfütterung eine Milch mit einem minderwertigen Fette von anormaler Beschaffenheit geben. Die aus solcher Milch gewonnene Butter wird krümlig bröcklig und bald ranzig. Bei den vorgenannten Versuchen erreichte die verfütterte Menge von Kornrade bezw. Sapotoxin noch lange nicht die Größe, bei welcher nach den von mir angestellten Versuchen an Hühnern, Schweinen, Kaninchen, eine Erkrankung event. eine Vergiftung mit tödlichem Ausgange stets erfolgt war.

Aus der angeführten Tabelle (S. 306) ist zu ersehen, daß die schädlich wirkenden Mengen vom Kornradenmehl bezw. vom Sapotoxin für die verschiedenen Versuchstiere sehr nahe bei einander liegen. Es liegt mir ferne zu behaupten, daß auch bei Pferden und Rindern erst eine Gabe von 12—15 g Kornradenmehl pro kg Vergiftung erzeuge, beziehungsweise tödlich wirke, vermuten läßt sich aber, daß sie nicht sehr weit davon entfernt liegt.

Versuch 15. Bei einem Jungrinde (Stier) 135 kg wirkten 50 g Rohsapotoxin = 26,7 g wirks. Substanz = 0,19 g pro kg (entsprechend 712 g Kornradenmehl = 5,27 g pro kg) auf einmal gegeben gar nicht.

Bei einer Fütterung mit Kornradenmehl konnten dem Tier (anfangs täglich nur 200 g) in 8 Tagen 1800 g Kornradenmehl, in den folgenden 8 Tagen 2570 g Kornradenmehl beigebracht werden. Das Tier nahm die einzelnen Rationen stets ungern auf. Vergiftungserscheinungen konnten nicht beobachtet werden.

Nach einiger Zeit erhielt das Tier (143 kg) 90 g Rohsapotoxin = 47,7 g wirks. Substanz. = 0,33 g pro kg entspr. 1272 g Kornradenmehl = 8,8 g pro kg. Auch nach diesen Gaben zeigte das Tier keine Erkrankung.

Wiewohl nun relativ große Mengen von Kornrade unter gewöhnlichen Verhältnissen von den Tieren ohne Schaden aufgenommen werden können, kommen doch unter gewissen Umständen selbst bei älteren Haustieren Vergiftungen zuweilen sogar mit tödlichem Ausgange vor. Es liegen hierüber Literaturberichte vor, von denen ich nur die mir zur Zeit zugängigen erwähnen möchte. Nach den Mitteilungen von Gips[1]) zeigten Pferde nach Verfütterung von Häcksel und Roggen, welcher eine große Menge Kornrade enthielt, taumelnden Gang, Eingenommenheit des Kopfes, höher gerötete Schleimhäute, erweiterte Pupillen, beschleunigtes Atmen und kleinen vermehrten Puls. Ein Pferd starb nach einigen Tagen.

1) Arch. f. wissensch. und prakt. Tierheilkunde. Jahrg. 1896 Bd. 22 S. 348.

Ruthe[1]) beschreibt bei 2 Pferden eine Erkrankung bestehend in eigentümlichen Lähmungserscheinungen, namentlich des Schluckapparates nach Aufnahme von stark radenhaltigem Roggen — beide Pferde gingen ein.

Schultz[2]) berichtet über Vergiftungserscheinungen nach Verfütterung ungarischer Kleie, welche einen beträchtlichen Gehalt von Unkrautsamen unter andern von Kornrade enthielt. Die Mutterstuten erkrankten an Appetitlosigkeit, die saugenden Füllen bekamen schwere Magen-Darmkatarrhe, so daß ein Füllen der Krankheit erlag. Die Krankheitserscheinungen hörten nach dem Futterwechsel auf.

Brummel[3]) erwähnt eine Vergiftung durch Kornrade bei einem 5jährigen Pferde. Die Erscheinungen bestanden in Steifheit der Gliedmaßen, Taumeln, Trismus, Schlingbeschwerden.

Auch bei Rindern sind Vergiftungen durch Kornrade vorgekommen. Zunächst berichtet Lungwitz[4]), daß in einer Mühle mehrere Kühe nach reichlichem Genusse schlechter, viel Rade enthaltender Kleie erkrankten. Die Erscheinungen bestanden in Fieber, Atmungsbeschleunigung, Appetitsverlust, Magenlähmung, etwas Eingenommenheit des Kopfes. Ein Tier verendete innerhalb 24 Stunden. Eine Vergiftung mit tödlichem Ausgange bei 3 Kühen hat Kronacher[5]) verfolgen können, desgleichen eine solche bei 2 Kühen K. Steinbrenner.[6])

Nach den an kleineren Tieren angestellten Versuchen konnten anfänglich geringe Mengen von Kornrade anstandslos gegeben werden. Erhöhte man die Gaben rasch, so zeigten sich Vergiftungserscheinungen — stieg man aber allmählich an, so bewirkten selbst größere Mengen keine Vergiftung. Man konnte diese Steigerung indes nur bis zu einer gewissen Höhe betreiben — ein Überschreiten dieser Grenze führte zu einer akuten Vergiftung.

Ganz ähnlich dürften die Verhältnisse auch bei den größeren Haustieren liegen und können die oben angegebenen Vergiftungsfälle nur dadurch ihre Erklärung finden, daß das Kornradengift im Darmkanal nicht rechtzeitig zerlegt werden konnte, sei es, daß es in einer zu großen Menge eingeführt wurde, sei es, daß infolge

1) Ebenda. — 2) Ebenda 1897 Bd. 23 S. 198.

3) Jahresb. über die Leistungen auf dem Gebiete der Veterinärmedizin Jahrg. 20 S. 162.

4) Bericht über das Veterinärwesen im Königreiche Sachsen f. d. Jahr 1896 Jahrg. 41 S. 148. —

5) Wochenschrift f. Tierheilk. und Viehzucht 1900 S. 109.

6) Ebenda 1908 S. 323.

eines pathologischen Zustandes von seiten des Verdauungskanals (Mangel an Fermenten oder an das Gift zerlegenden Substanzen) eine derartige Entgiftung von vornherein nicht möglich war. Bestehen bereits lokale Schädigungen im Verdauungskanal, so braucht ein lokal so stark reizendes Gift, das vom Blute aus schon in sehr geringen Mengen tödlich wirkt, nicht in großen Mengen eingeführt zu werden, um eine akute Vergiftung hervorzubringen.

Hagemann hat durch Verfütterung von gefrorenem Futter und Einführung von Crotonöl künstlich krankgemachte Kühe und 2 katarrhalisch affizierte je 60 kg schwere Schweine mit stark kornradenhaltigem Futter gefüttert und keinerlei Vergiftungserscheinungen beobachtet. Hagemann schließt daraus, daß die Kornrade selbst bei kranken Tieren eine Vergiftung nicht hervorrufe. Durch diese Versuchsresultate ist indes die Ungiftigkeit der Kornrade nicht erwiesen. Die Tiere konnten möglicherweise krank sein — ihr Verdauungskanal brauchte deshalb die Fähigkeit, Kornradensapotoxin zu zerlegen, noch nicht eingebüßt zu haben.

In dieser Hinsicht kann ich auf Grund meiner Versuche nur der Anschauung Koberts beipflichten, nach welcher der Ausfall der Kornradenfütterung jederzeit von dem Zustande der Verdauungsorgane abhängig ist.

Für große Haustiere dürfte allerdings, wie Hagemann meint, kornradenhaltiges Futter (mit 5—12 Proz. Kornrade), wie es im normalen Betriebe des Müllereigewerbes gewonnen wird, nicht gefahrbringend sein.

Bei Kälbern und Schweinen, welche von der reinen Milchnahrung entwöhnt werden sollen, empfiehlt sich meines Erachtens besondere Vorsicht bei der Anwendung kornradenhaltiger Mehle. Wenn auch nicht gerade die Gefahr einer tödlichen Vergiftung besteht, so scheinen doch schon geringe Mengen von Kornraden die Verdauungsorgane zu beeinflussen, beziehungsweise Appetitlosigkeit zu erzeugen. Eine Gewichtszunahme, welche den normalen Verhältnissen entsprochen hätte, konnte ich bei Fütterung junger Schweine mit stärker kornradenhaltigem Futter nicht erzielen.

Auch hier halte ich den Rat, den Kobert den Landwirten gibt, beim Eintreten von Verdauungsstörungen mit der Fütterung kornradenhaltiger Mehle sofort auszusetzen, für richtig. Im übrigen kann bei der Fütterung junger Tiere das von Lehmann und Mori[1]) angegebene Verfahren, kornradenhaltiges Mehl in eisernen Pfannen einem gelinden Röstprozesse zu unterziehen, zweckdienlich sein.

1) l. c.

Histologischer Teil.

Über die Wirkung des Sapotoxins von Agrostemma Githago auf Blut und tierische Gewebe.

Von

Dr. L. Neumayer, Privatdozent an der Universität.

Die histologische Untersuchung erstreckte sich auf die Prüfung, welche Wirkung das Präparat auf die Gewebe der mit Sapotoxin behandelten Tiere in vivo ausübt, ferner welche Veränderungen Blut und Gewebe erleiden, die, verschiedenen Wirbeltieren entnommen, mit Sapotoxin von verschiedener Konzentration behandelt wurden.

Ich beginne mit der Beschreibung der letzteren Versuche, denen sich die Ergebnisse der ersteren anreihen sollen.

Schon in seiner ersten Mitteilung „Ueber Sapotoxin und Sapogenin von Agrostemma Githago“ [1]) hat J. Brandl auf die dem Sapotoxin eigentümliche hämolytische Wirkung hingewiesen und gezeigt, daß sowohl defibriniertes und filtriertes Blut wie auch durch Zentrifugieren vom Serum befreite Blutkörperchen verschiedener Säugetiere unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung hämolysiert werden, d. h. das Blut lackfarben wird, wobei sich ergab, daß die Schnelligkeit der Hämolyse direkt proportional der dem Blut zugesetzten Menge des Sapotoxins war. Um den Vorgang der Hämolyse unter dem Mikroskope zu verfolgen, wurde bei einem Versuche Blut eines Meerschweinchens defibriniert und zentrifugiert; hierauf das Serum abgegossen, durch physiologische Kochsalzlösung ersetzt und wieder zentrifugiert. Nach 18 Stunden wurde ein Tropfen des so behandelten Blutes auf einem Objektträger mit dem Deckglase bedeckt und eine ½ proz. Sapotoxinlösung in physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt. Sofort nach dem Zusatz der vom Rande aus einströmenden Sapotoxinlösung

1) Dieses Archiv 1906. Bd. 54.

konnte keine Veränderung der roten Blutkörperchen bemerkt werden. Nach 9—10 Sekunden im Durchschnitt waren dieselben jedoch gänzlich verschwunden, ohne die Spur eines Blutschattens zu hinterlassen. Dieser Vorgang war außerordentlich charakteristisch: Wurde nach dem Zusatze der Sapotoxinlösung ein einzelnes rotes Blutkörperchen im Gesichtsfelde fixiert, so erschien es zunächst völlig normal: weder Form noch Farbe schien verändert. In der Regel erfolgte jedoch nach 9—10 Sekunden die Aenderung des Bildes: der vordem noch intakt erscheinende Erythrocyt war mit einem Schlage verschwunden. Es ist das ein Verhalten, das durch die Konstitution der roten Blutkörperchen erklärt werden kann, deren Membran oder halbdurchlässige Wand (H. Köppe)[1]) durch Sapotoxin angegriffen und dadurch die Hämolyse eingeleitet wird. Die hierbei in Betracht kommenden chemischen Vorgänge wurden von J. Brandl (l. c.) bereits hervorgehoben; hier sei nur noch auf eine Beobachtung verwiesen, welche die haemolytische Wirkung des Sapotoxins beweist. Wird Meerschweinchenblut, das in der oben angegebenen Weise vorbehandelt wurde, mit sehr stark verdünnter Sapotoxin-Kochsalzlösung versetzt, so findet nach den Angaben von J. Brandl (l. c.) eine vollständige Lösung bei 10000facher Verdünnung nach 2 Minuten, bei 50000facher Verdünnung nach 8 Minuten statt. Verfolgt man den Vorgang der Lösung bei 20000facher Verdünnung des Sapotoxins unter dem Mikroskope, wobei der 10000fach verdünnten Sapotoxin-Kochsalzlösung das gleiche Quantum Wasser zugesetzt wurde, so sieht man, daß die Erythrocyten nach einiger Zeit wie bei einfachem Wasserzusatz quellen und dann rasch ohne Blutschattenbildung spurlos verschwinden. Dieser Vorgang läßt die Erklärung zu, daß sich die Außenschichte der auf osmotischem Wege durch Wasseraufnahme gequollenen Erythrocyten der sehr verdünnten Sapotoxinlösung gegenüber anfangs resistent zeigt, später aber gelöst wird und der haemolytische Vorgang dann genau in derselben Weise abläuft, wie bei Einwirkung stärkerer Konzentrationen des Sapotoxins. Diese Lösung erfolgt auch hier sofort, es handelt sich hierbei um kein „Abschmelzen“ von der Peripherie zum Zentrum

---

1) Köppe H., Über das Lackfarbenwerden der roten Blutscheiben. Pflügers Archiv 1903. Bd. 99.

Derselbe, Zur Anwendung der physikalischen Chemie auf das Studium der Toxine und Antitoxine und das Lackfarbenwerden roter Blutscheiben. Pflügers Archiv 1904. Bd. 103.

hin in dem Sinne, wie es z. B. Hensen[1]) für die Harnstoffwirkung beschreibt.

Ein zweiter Versuch wurde in folgender Weise ausgeführt: Meerschweinchenblut wurde defibriniert und dann zentrifugiert, das Serum abgegossen, dann wieder zentrifugiert und 25 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung zugesetzt. Diese Menge wurde geteilt und die beiden Portionen mit physiologischer Kochsalzlösung auf je 25 ccm gebracht und mit je 5 mg Sapotoxin versetzt. Nach 24 Stunden hatte sich in der Mischung am Boden eine wolkige Trübung gebildet, die darüber stehende Flüssigkeit war klar. Die mikroskopische Untersuchung des Bodensatzes ließ neben einer großen Masse krümeliger, kleinster Partikel zahlreiche Kerne von Leukocyten und kleine, fetttröpfchenartige, kugelige Gebilde erkennen. Da bei mikroskopischer Untersuchung der Nachweis intakter Erythrocyten nicht mehr zu erbringen war, erscheint es wahrscheinlich, daß die kleinen Partikelchen das Zerfallsprodukt der roten Blutkörperchen darstellen, die zusammen mit den Leukocyten resp. deren Kernen und fettähnlichen Kügelchen die wolkige Trübung am Boden der Blutprobe hervorriefen.

Weitere Versuche wurden mit Froschblut angestellt. Ein Tropfen Froschblut wurde auf dem Objektträger mit einem Deckglase bedekt und vom Rande aus eine 1 proz. Sapotoxin-Kochsalzlösung zugesetzt. Nach 6 Sekunden war meist von den Froscherythrocyten außer den Kernen nichts mehr zu erkennen; diese hatten eine spindelförmige Form und erschienen in allen Durchmessern verkleinert. Nach einiger Zeit nehmen jedoch die Kerne ihre frühere Größe und Form wieder an, während der Protoplasmakörper und dessen Kontur verschwunden bleibt. Die Leukocyten waren in derselben Zeitdauer abgetötet; es erscheint also das Sapotoxin auch in schwachen Lösungen als starkes Zellgift und eingehendere Untersuchungen auch an Protozoen dürften über diese Eigenschaft des Sapotoxins weitere Aufschlüsse erbringen. Diese Versuche erscheinen über den Bau der Erythrocyten, und zwar gerade mit Bezug auf deren physikalisch-chemisches Verhalten, von Bedeutung.

Nach den jüngsten Forschungsergebnissen über den Bau der Erythrocyten erscheint es kaum mehr zweifelhaft, daß die roten Blutkörperchen eine Membran, oder besser gesagt, eine membran-

1) Hensen V., Untersuchungen zur Physiologie der Blutkörperchen sowie über die Zellnatur derselben. Zeitschr. wiss. Zoologie, 1862. Bd. 11.

artige Bildung besitzen. Das gilt in gleicher Weise für die Blutkörperchen der höheren wie der niederen Wirbeltiere. Es sei dabei über das physikalische Verhalten dieser Bildung, die nach Meinung Albrechts[1]) zähflüssig ist, nach Weidenreich,[2]) um eine „nichts präjudizierende Bezeichnung" zu gebrauchen, „Plastizität" besitzt, nichts entschieden. Ebenso war nicht zu erwarten, auf diesem Wege Aufschlüsse über die Struktur der Membran oder Hülle zu erhalten, ob dieselbe etwa eine homogene oder poröse Wandung darstelle oder ein feinstes strukturloses Häutchen oder eine verdickte Randzone von kleinerem oder größerem Durchmesser sei. Wohl aber ergeben diese Versuche bestimmte Hinweise auf die chemische Konstitution der Erythrocyten, worauf bereits J. Brandl in einer Zusammenfassung der jüngsten Ergebnisse (l. c. S. 264 und 265) aufmerksam machte.

Es steht durch die Untersuchungen namentlich von E. Albrecht (l. c.), Koeppe (l. c.), Weidenreich (l. c.), Pascucci[3]), ferner durch Angaben von Hermann[4]) und Wooldridge[5]) u. a. über den Chemismus der Blutkörperchen fest, daß die Membran der roten Blutkörperchen aus einer fettähnlichen Substanz besteht, „die sich" nach Weidenreich (l. c.)" weder mit dem umgebenden Medium noch mit ihrem Inhalt mischt". Der Nachweis für diese Anschauung wird durch die Beobachtung erbracht, daß Stoffe, welche Fette zu lösen imstande sind, wie Aether, Chloroform, Aceton, Alkohol u. a. ein Lackfarbenwerden des Blutes bewirken und den Austritt des haemoglobinführenden Inhaltes der Erythrocyten zu bewirken imstande sind. Ein direkt in dieser Hinsicht beweisender Versuch wurde von E. Albrecht (l. c.) ausgeführt, der in dem mit Aether behandelten Blute nach längerem Stehenlassen in der Kälte große Tropfen von Fett oder fettähnlicher Substanz fand, die bei Zusatz von Kalilauge myelinähnliche Konfi-

1) Albrecht E., Neue Beiträge zur Pathologie der Zelle. Verh. deutsch. path. Ges. 1902.

Derselbe, Die Hülle der roten Blutkörperchen, ihre physiologische und pathologische Bedeutung. Sitz. Ber. Ges. Morph. Phys. München 1902.

2) Weidenreich F., Die roten Blutkörperchen. Ergebnisse Anat. Entwicklungsgeschichte 1903. Bd. 13.

3) Pascucci O., Die Zusammensetzung des Blutstromas u. d. Haemolyse. Beiträge chem. Phys. und Path. 1905. Bd. 6.

4) Hermann L., Die Wirkung hochgespannter Ströme auf das Blut. Pflügers Archiv. 1899. Bd. 74.

5) Wooldridge L., Zur Chemie d. Blutkörperchen. Arch. Anat. Phys. Phys. Abt. 1881.

guration annehmen und nur aus den Blutkörperchen stammen konnten. In demselben Sinne sprechen in jüngster Zeit noch die Untersuchungen namentlich von Koeppe (l. c.) und Pascucci (l. c.). Ersterer hält die halbdurchlässige Wand der roten Blutkörperchen für einen fettähnlichen Stoff oder nimmt an, daß dieselbe einen solchen Stoff als wesentlichen Bestandteil enthält. Letzterer neigt zu der Anschauung, daß die Membran aus Eiweiß, Lecithin, Cholesterin in inniger Mischung besteht, wobei bestimmte Schichten reicher an einzelnen Bestandteilen sind als andere. Daraus folgern beide Autoren, daß die Wirkung der blutlösenden Gifte in erster Reihe durch die Einwirkung auf die die Membran zusammensetzenden Stoffe zustande kommt oder daß dieselben eine der Komponenten verändern können und „die homogene Beschaffenheit und die Kohäsion der Membran so erheblich zu schädigen" vermögen, „daß unter geeigneten Bedingungen der Austritt von Blutfarbstoff erfolgt." (Pascucci, l. c.).

Dieser Erklärung über die Wirkung fettlösender Stoffe auf die Membran der Erythrocyten fügt sich die Deutung der Sapotoxinwirkung als fettlösendes Agens, welche in ihren Grundprinzipien bereits von J. Brandl (l. c.) gegeben wurde, zwanglos an und bringt damit zugleich eine Bestätigung der oben mitgeteilten Anschauungen über den Aufbau der Erythrocytenmembran.

Ueber die Einwirkung des Sapotoxins auf das Blut in vivo, d. h. die quantitative und qualitative Veränderung der Erythrocyten im Tierkörper nach Injektion des Giftes konnte ich keine entscheidenden Untersuchungen anstellen. Es weisen aber eigene und von J. Brandl (l. c.) gemachte und mitgeteilte (l. c. p. 273) Beobachtungen darauf hin, daß eine haemolytische Wirkung des in den Tierkörper injizierten Sapotoxins mit Sicherheit statthat und gewisse, nach der Injektion auftretende Erscheinungen auf die Haemolyse zurückzuführen sind.

Die dem Sapotoxin zukommende und schon von Ransom[1]) und Kobert[2]) direkt nachgewiesene fettlösende Wirkung des Sapotoxins führten dazu, den Einfluß desselben auf den markhaltigen Nerven zu prüfen. Zu diesem Behufe wurden markhaltige Nerven sowohl von Warm- wie Kaltblütern isoliert oder im Zusammenhange mit dem Muskel in Sapotoxin-Kochsalzlösungen von $^1/_2$ Proz., 1 Proz. und 2 Proz. verschieden lange eingelegt und zur

1) Ransom, Deutsche med. Wochenschrift 1901.
2) Kobert, Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen 1904.

Kontrolle Präparate für die gleiche Zeitdauer in physiologische Kochsalzlösung gebracht. Die mikroskopische Untersuchung der Sapotoxin-Kochsalznerven ergab auch nach längerer Versuchsdauer keine absolut eindeutigen Resultate. In den ersten Stunden war kein Unterschied zwischen den mit Sapotoxin behandelten, frisch gezupften Nerven und den Kontrollpräparaten wahrzunehmen. Nach etwa 4—5stündiger Einwirkungsdauer des Sapotoxins in 1 proz. Lösung schien das Myelin in seinen oberflächlichen Schichten eine körnige, der Formation der Myelinkugeln ähnliche Struktur aufzuweisen. Eine Lösung desselben, die durch Verschmälerung oder Verschwinden der Markscheide zum Ausdrucke gekommen wäre, war auch auf färberischem Wege nicht festzustellen.

Auch Versuche an quer gestreiften Muskeln ergaben keine auffälligen Veränderungen. Es wurde sowohl quergestreifte Muskulatur des Frosches wie von Warmblütern in verschieden starke Konzentrationen der Sapotoxinlösung eingelegt und nach verschieden langer Zeit untersucht. Dabei erschien, worauf bereits Herr Prof. Dr. Stoß in einer persönlichen Mitteilung an J. Brandl im Jahre 1905 aufmerksam machte, die Querstreifung stellenweise alteriert, ohne jedoch durchwegs verschwunden zu sein. Wurden nun derartige mit Sapotoxin behandelte Muskeln in verschiedener Weise fixiert, eingebettet, dann geschnitten und für die mikroskopische Untersuchung zwecks Darstellung der Querstreifung tingiert, so zeigte sich diese immer wohl erhalten und derartig behandelte Präparate unterschieden sich in nichts von normalen Objekten, die vorher einer Sapotoxineinwirkung nicht unterzogen worden waren. Es ist deshalb anzunehmen, daß auch die an dem frischen Zupfpräparat stellenweise beobachtete Alteration der Querstreifung keine Veränderung im Sinne einer wirklichen Destruktion des histologischen Gefüges der Muskelfaser darstellte.

Tiefgreifendere Veränderungen scheint das collagene Bindegewebe durch Sapotoxineinfluß unter bestimmten Bedingungen einzugehen. J. Brandl hatte bei der Sektion solcher Tiere, welchen das Gift subkutan oder per os appliziert worden war, die Beobachtung gemacht, daß das Unterhautbindegewebe an der Injektionsstelle eine sulzige Infiltration aufwies. Diese Wirkung des Sapotoxins trat namentlich in ausgedehntestem Maße bei einem an Sapotoxinvergiftung zugrunde gegangenen Huhne in Erscheinung, wo das ganze hauptsächlich im Bereiche des Kropfes gelegene Gewebe zu einer glasig-sulzigen Gallerte verquollen schien. Ich entnahm dieser Stelle Stücke zur Untersuchung, wobei sich ergab

daß die collagenen Bindegewebsfasern außerordentlich gequollen und dementsprechend die von demselben gebildeten Maschenräume verengert waren. In den Räumen zwischen den Bindegewebsbalken fanden sich Leukocyten in geringer Menge, an einzelnen Stellen waren kleinere Blutextravasate zu erkennen. Da schien es nun von größtem Interesse, die Wirkung, welche das Sapotoxin in vivo zeigte, an collagenem Bindegewebe nachzuprüfen, das frisch getöteten normalen Tieren entnommen und in Sapotoxinlösungen von verschiedener Konzentration eingelegt wurde: Der Erfolg war negativ. Fibrilläres wie reticuläres Bindegewebe erwiesen sich vollkommen resistent gegen jede der in verschiedener Stärke angewandten Lösungen des Sapotoxins. Das führte zu der Annahme, daß das Sapotoxin im Tierkörper wahrscheinlich Veränderungen erleidet, die zu einer Spaltung des Giftes führen und ein derartiges Spaltungsprodukt jene charakteristische Wirkung auf das collagene Gewebe ausübt, die an Sapotoxinvergiftung zugrunde gegangenen Tieren beobachtet werden konnte. Da dieses hypothetische Spaltungsprodukt und der Ort seiner Bildung nicht bekannt sind, stellte ich zur Prüfung der obigen Annahme auf mikroskopischem Wege folgenden Versuch an: Es wurde ein größeres Stück des sulzig gelatinösen Gewebes eines an Sapotoxinvergiftung eingegangenen Huhnes ausgepreßt und normales, frisch entnommenes fibrilläres Bindegewebe mit dem gewonnenen Preßsafte unter das Deckglas gebracht. Eine andere Versuchsanordnung bestand darin, daß ich das gelatinös veränderte collagene Bindegewebe mit normalem fibrillärem Bindegewebe vermengte und mikroskopisch untersuchte. In beiden Fällen begann das normale collagene Bindegewebe nach etwa halbstündiger Versuchsdauer zu quellen, ohne jedoch vollkommen das Aussehen jenes anzunehmen, das dem an Sapotoxinvergiftung eingegangenen Tiere entnommen war. Der sich dabei abspielende Vorgang unterschied sich von dem bei Essigsäurezusatz an fibrillärem Bindegewebe zu beobachtenden Veränderungen hauptsächlich durch das mangelnde Hervortreten der Kerne sowie die glasige Verfärbung. Wenn auch nach zweistündiger Versuchsdauer die beiden Versuchsproben noch deutlich an der Verschiedenheit der Intensität der erlittenen Veränderungen zu unterscheiden waren, so berechtigt dieser Versuch doch zu der Annahme, daß im lebenden Tierkörper das Sapotoxin mit größter Wahrscheinlichkeit Um- oder Zersetzungen erfährt — wahrscheinlich unter dem Einflusse der Sekrete des Verdauungskanales, wie J. Brandl annimmt — deren Produkte jene spezifische Ver-

änderung des collagenen Bindegewebes zuzuschreiben ist, welche J. Brandl zuerst bei der Sektion von Sapotoxintieren in charakteristischer Weise beobachtete.

Es erübrigt noch die Beschreibung jener Veränderungen, welche das Sapotoxin im Verdauungskanal, speziell im Magen und Darme, hervorzurufen imstande ist. Es stand mir hierzu Material zur Verfügung, das den Versuchstieren frisch bei der Sektion entnommen und für die Zwecke der histologischen Untersuchung entsprechend fixiert wurde; ferner auch einige mir von J. Brandl überlassene, bereits gefärbte Schnitte, welche von Herrn Dr. H. Ernst, damals Assistent am path. Institute der Tierärztl. Hochschule hergestellt worden waren.

Ein Schnitt aus der Fundusregion eines an Sapotoxinvergiftung eingegangenen Kaninchens zeigte in einer Ausdehnung von ca. 3 mm eine Läsion der Schleimhaut. In der Mitte dieser Stelle waren die Drüsen bis auf den Grund, d. h. bis an die basale Schichte des Stratum proprium zerstört. Die Reste des zerstörten Gewebes, welche die ursprüngliche Struktur nicht mehr erkennen ließen, zeigten eine gelbbraune Färbung, die von zahlreichen kleinen Körnchen, amorphem Blutpigment herrührte. Gegen die Ränder nahm das intakte Drüsenepithel mehr und mehr an Höhe zu und war überlagert von zerstörtem, braungelbpigmentiertem Drüsengewebe, dessen schlauchförmige Anordnung zwar zu erkennen, aber in seinem zelligen Aufbau nicht zu differenzieren war. Schließlich ging dieser als Geschwür zu deutende Defekt in der Weise in normales Gewebe über, daß die unmittelbar das Geschwür begrenzenden Partien eine blassere Färbung ihres Protoplasmas und ihrer Kerne aufwiesen und allmählich peripherwärts das normale Aussehen der Fundusschleimhaut mit wohl differenzierten Haupt- und Belegzellen annahmen. Die nächste Umgebung der Läsion zeigte ebenso wie der Grund derselben spärliche Leukocyten, etwas häufiger fanden sich dieselben im Stratum proprium zwischen den Drüsen. Die ganze Veränderung entsprach dem Gesamtbilde nach einer akuten Zerstörung der Drüsenschichte begleitet von einer Oberflächenblutung ohne die Begleiterscheinungen ausgesprochener entzündlicher Prozesse. Ein ähnliches Bild aber mit weniger tiefgreifenden Veränderungen zeigt ein Schnitt aus der Pylorusregion eines Kaninchenmagens. Hier erscheinen nur die Firste, an einigen Stellen auch das Epithel bis an den Grund der Magengruben zerstört und von zahlreichen größeren und kleineren

Blutherden durchsetzt. Die in der Drüsenregion gelegenen Capillaren und kleineren Gefäße sind erweitert, im Stratum proprium der affizierten Schleimhautpartie und in deren Umgebung liegen zahlreiche einkernige Leukocyten. Aehnliche Veränderungen der oberflächlichen Schleimhautschichte zeigt auch ein Schnitt durch den Dünndarm einer Taube, von der auch die Schlundschleimhaut mit einer durch die Sapotoxinwirkung hervorgerufenen diphtheritischen Nekrose zur Untersuchung vorlag. Auch hier war die auffälligste Erscheinung der Epithelverlust, welcher zentral am stärksten war und sich gegen die Ränder hin verlor. Zahlreiche in der Mucosa und Submucosa gelegene Blutungen ließen die Stellen erkennen, wo sich bei der Sektion größere und kleinere Blutungspunkte gezeigt hatten. Auch hier war wie in der Magendarmschleimhaut die Zahl der in das Gewebe eingewanderten Leukocyten verhältnismäßig gering, woraus auf einen rasch abgelaufenen Prozeß zu schließen sein dürfte, der keine Zeit zur Einwanderung einer größeren Anzahl von Leukocyten ließ, wobei unentschieden bleibt, ob die Läsion des Gewebes durch das Sapotoxin selbst oder durch ein Spaltungsprodukt desselben hervorgerufen wurde. Die Ergebnisse dieser Versuche lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Die haemolytische Wirkung des Sapotoxins ist auf eine direkte Schädigung der roten Blutkörperchen und zwar von deren Oberfläche zurückzuführen, die als eine Art Membran oder Mantelschichte das Blutkörperchen umschließt.

2. Da das Sapotoxin ebenso wie Aether, Alkohol, Chloroform u. a. Fette wie Cholesterin und Cholesterinlecithingemenge angreift, erscheint eine weitere Bestätigung der Anschauung erbracht, daß ein Teil der Mantelschichte der roten Blutkörperchen aus dem einen oder anderen oder einem Gemenge dieser Fettkörper besteht.

3. Das Sapotoxin ist ein Zellgift; es ist imstande, z. B. einzellige Lebewesen wie Leukocyten, in kürzester Zeit zum Absterben zu bringen.

4. Eine tiefgreifendere Veränderung des Markes markhaltiger Nerven durch Sapotoxin konnte nicht beobachtet werden.

5. Am quergestreiften frischen Muskel wurde durch Sapotoxin an einigen Stellen das Bild der Querstreifung etwas affiziert; am fixierten gleichen Objekte erwies sich die histologische Struktur intakt.

6. Eine spezifische Wirkung übt das Sapotoxin oder ein Spaltungs- resp. Umsetzungsprodukt desselben auf collagenes Bindegewebe aus, das eine sulziggelatinöse Form annimmt.

7. Die Veränderungen, welche Sapotoxin im Verdauungstraktus hervorruft, zeigen bei mikroskopischer Untersuchung alle Charaktere der akuten Geschwürsbildung.

XXIII.

(Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg.)
(Dir. Geh. Med. Rat Prof. Moritz.)

Über den Abbau von Fettsäuren beim Diabetes mellitus.

III. Mitteilung.

Von
Dr. Julius Baer u. Dr. Leon Blum.

In früheren Mitteilungen [1]) haben wir gezeigt, daß beim schweren Diabetes melitus des Menschen ebenso wie normale Fettsäuren der Buttersäurereihe auch verzweigte Fettsäuren vom Typus der β-Methylbuttersäure (= Isovaleriansäure) in β-Oxybuttersäure übergehen. Wie die Isovaleriansäure verhielt sich das gewöhnliche Eiweißleucin, das, wie wir annahmen, intermediär zu Isovaleriansäure wird. Es war klar, daß es sich bei dem Uebergang dieser beiden Fettsäurearten in Oxybuttersäure um ihrer Natur nach verschiedene chemische Prozesse handelte.

Wir stellten uns weiterhin die Frage, ob diese beiden Vorgänge im diabetischen Organismus mit gleicher Intensität verlaufen, ob Isovaleriansäure (und das Leucin) ebenso schnell und in ebenso großer Menge β-Oxybuttersäure liefert wie die normale Buttersäure und ihre höheren Homologen. Bei den schweren Diabetesfällen, wie sie uns in unseren früheren Versuchen zur Verfügung standen, war ein Unterschied in dieser Beziehung nicht zu erkennen: es lieferten die Isovaleriansäure und das Leucin sehr große Mengen Oxybuttersäure, etwa 50—60 Proz. der theoretisch möglichen Mengen. Auch bei Darreichung der Buttersäure beim schweren Diabetiker sind von den verschiedenen Autoren keine höheren Ausschläge gefunden worden. Beim schweren Diabetes scheint demnach kein großer Unterschied in der Bildung von Oxybuttersäure aus Fettsäuren und aus Eiweißspaltungsprodukten zu bestehen.

1) Dieses Archiv Bd. 55 und 56.

Wir beabsichtigten ursprünglich festzustellen, ob in leichten Fällen der Erkrankung, bei schwächerer Acidose ähnliche Verhältnisse obwalten und auch dann aus Leucin Oxybuttersäure entsteht; insbesondere wollten wir prüfen, ob die beiden optisch-aktiven Isomere des Leucins sich in ihrer Wirkung auf die Acidose gleich verhalten. Bevor wir nun die zu den Versuchen nötigen großen Mengen des kostbaren Materials verfütterten, machten wir Vorversuche mit den entsprechenden Mengen Isovaleriansäure. Zu unserm Erstaunen zeigte die Säure nur einen sehr geringen Einfluß auf die Acidose. Die Kontrollversuche mit n-Buttersäure und n-Capronsäure ergaben dagegen eine recht deutliche Erhöhung der Oxybuttersäureausscheidung, die sich auf 2, sogar 3 Tage erstreckte.

Die Ausführung der verschiedenen quantitativen Bestimmungen war die gleiche wie in den früheren Versuchen. Wir möchten noch hervorheben, daß durch Darreichung etwas größerer Menge von $NaHCO_3$ der Urin stets alkalisch gehalten wurde. Die Säuren wurden immer in Form ihrer Na-Salze auf einmal zur gleichen Zeit verabreicht; ihre Darreichung bewirkte keine Störung.

Krankengeschichte. 15jähriger Waldarbeiter St., in der Familie keine Erkrankungen an Diabetes. Ende September 1907 starker Durst, später große Schwäche und Appetitlosigkeit. Der Arzt stellte Zucker im Urin fest und gab ihm eine kohlehydratarme Kost. Am 19. Oktober Aufnahme in die Klinik. Bei der Aufnahme schied er anfangs eine der Kohlehydratmenge der Nahrung entsprechende Quantität Zucker aus. Die Eisenchloridreaktion war von mittlerer Stärke. Nach vierwöchentlicher Behandlung war der Urin zuckerfrei, die Eisenchloridreaktion hatte stark abgenommen. Am 13. November begann der erste Versuch (Tabelle I). Patient erhielt täglich 20 g Natron bicarbonicum. Die Kost bestand aus: 300 g Rahm, 20 g Speck, 3 Eiern, 200 g Fleisch, 800 g Gemüse, 40 g Butter, 250 g Wein. Die Calorienzufuhr betrug ca. 2000 bei einem Körpergewicht von 48,5 kg. Nach Beendigung des Versuchs trat Mitte Dezember wieder etwas Zucker auf, die Eisenchloridreaktion wurde wieder stärker. Gegen den 20. Januar 1908 wurde der Urin wieder zuckerfrei, die Acidose war jetzt stärker als früher. Patient erhielt täglich folgende Kost: 300 g Rahm, 50 g Speck, 1 Ei, 100 g Fleisch, 1000 g Gemüse, 40 g Butter, 500 g Wein. Der Urin war nach Eingabe von 25 g Natron bicarbonicum alkalisch. In dieser Periode wurde ein zweiter Versuch bei dem Patienten angestellt (Tabelle II). Da jedoch nach Eingabe von 33 g Eiweißtyrosin Durchfall eintrat, wurde dieser Versuch abgebrochen. Als Patient anfangs Februar die Klinik verließ, war der Harn zuckerfrei; er hielt sich draußen zuckerfrei bis April, wo trotz strenger Kost wieder größere Zuckermengen nnd Eisenchloridreaktion sich einstellten. Patient arbeitet wieder als Waldarbeiter, fühlt sich jedoch nicht so wohl als in den zuckerfreien Perioden.

Tabelle I.

Tag	Harnmenge	Zucker	Gesamt N in g	Aceton in g	Aceton als Oxybutters. berechnet	Oxybutters. in g	Gesamt-Oxybutters.	Eingegebene Substanz
1	3000	0	10,29	0,435	0,780	0,89	1,67	
2	3400	„	11,9	0,395	0,708	0,76	1,47	
3	2600	„	12,52	0,563	0,908	0,61	1,52	
4	3600	„	12,71	0,174	1,28	1,45	2,73	20,4 g Isovaleriansäure
5	3400	„	14,57	0,510	0,914	0,46	1,37	
6	3200	„	12,54	0,536	0,961	0,60	1,56	
7	3600	„	12,55	2,078	3,73	1,42	5,15	17,6 g Buttersäure
8	3000	„	12,43	1,175	2,11	2,55	4,66	
9	3500	„	12,69	0,456	0,818	0,83	1,65	
10	3500	„	13,17	0,490	0,879	0,85	1,73	
11	3600	„	11,97	0,536	0,961	1,14	2,10	20,4 g Isovaleriansäure
12	3000	„	13,19	0,363	0,651	0,498	1,15	
13	3600	„	13,71	0,478	0,857	0,746	1,60	
14	3600	„	11,89	0,661	1,19	1,903	3,09	17,6 g Buttersäure
15	3500	„	13,77	0,761	1,37	1,65	3,02	
16	3100	„	11,37	0,839	1,50	3,90	5,40	
17	3800	„	12,34	0,478	0,857	1,14	2,00	
18	3700	„	12,95	0,688	1,25	1,898	3,15	23,2 g Capronsäure
19	3700	„	13,78	0,805	1,44	2,397	3,84	
20	3800	„	12,71	0,404	0,724	1,22	1,94	

Tabelle II.

Tag	Harnmenge	Reakt.	Zuckermenge	Gesamt N	Aceton in g	Aceton als Oxybutters.	Oxybuttersäure	Gesamtoxybutters.	Eingegebene Substanz
1	2400	Alk.	0	7,43	1,41	2,52	5,30	7,82	
2	2800	„	„	8,47	1,62	3,02	6,18	9,20	
3	2200	„	„	6.44	1,55	2,78	10.24	13,02	
4	3200	„	„	8,52	2,74	4,91	13,20	17,91	17,6 g Buttersäure
5	2790	„	„	10,31	1,32	2,36	3,90	6,26	
6	2600	„	„	7.13	1,48	2,65	10,01	12.66	
7	3200	„	„	9,27	1,76	3,16	9,27	12,43	20,4 g Isovaleriansäure
8	2500	„	„	8.68	1,06	1,91	3,15	5,06	
9	2500	„	„	7,61	1,28	2,29	6·31	8,60	
10	2500	„	„	9,31	1,47	2,63	5,96	8,59	

Am 4. Versuchstag (Tab. I.), an dem 20,4 g Isovaleriansäure (1/5 Mol.) [1]) verabreicht wurden, betrug die Gesamt-Oxybuttersäureausscheidung 2,73 g, stieg also um etwa 1,3 g gegen den Durchschnitt von

1) Kahlbaumsches Präparat („Kahlbaum").

Vortag und Nachtag, an dem die Ausscheidung wieder auf die frühere Höhe sank. Drei Tage später (7. Tag) gaben wir 17,6 g Buttersäure[1]) (1/5 Mol.); die Ausscheidung der Acidosekörper betrug am Versuchstag 5,15 g, am folgenden Tage 4,66 g, insgesamt war eine Vermehrung von 6,6 g über den Durchschnitt der benachbarten Normaltage vorhanden. Am 11. Versuchstage bekam der Patient nochmals 20,4 g Isovaleriansäure, die ebenfalls nur eine eintägige Vermehrung von 0,66 g über das Niveau von Vor- und Nachtag hervorbrachte (bei maximaler Berechnung). Drei Tage darauf, am 14. Tage wurden wieder 17,6 g Buttersäure eingegeben, die dieses Mal eine dreitägige Vermehrung der Oxybuttersäure von 6,2 g über die Durchschnittswerte des Vor- und Nachtags hervorrief. Capronsäure, die wir am 18. Tage verabreichten, wirkte ebenfalls 2 Tage vermehrend auf die Ausscheidung der Acidosenkörper; die Mehrausscheidung betrug etwa 4 g über die durchschnittlichen Mengen des Vor- und Nachtages.

Bei den Versuchen erscheinen uns bemerkenswert: 1. der deutliche Unterschied in den ausgeschiedenen Oxybuttersäure-Mengen nach Eingabe von Buttersäure (bez. Capronsäure) und Isovaleriansäure. 2. Die Dauer der Wirkung der Buttersäure (und Capronsäure), die sich über 2 oder sogar 3 Tage hinzieht.

Da irgend welche schädlichen Wirkungen der Buttersäure- und Capronsäuredarreichung nicht festzustellen waren, da insbesondere die N- und Zuckerausscheidung keine Schwankungen aufweisen, glauben wir, daß kein Grund vorliegt, die Mehrausscheidung von Oxybuttersäure auf eine über mehrere Tage sich erstreckende Schädigung des intermediären Stoffwechsels duch die Säuren, zu beziehen. Wir halten es vielmehr für recht wahrscheinlich, daß ein direkter Uebergang der verfütterten Säuren in Oxybuttersäure stattgefunden hat, und daß nur deren Ausscheidung sich aus Gründen, die wir noch nicht überblicken können, über mehrere Tage hinzieht. Bestärkt werden wir in dieser Annahme durch die gleichartige Wirkung der Buttersäure und Capronsäure und das verschiedene Verhalten der Isovaleriansäure.

Durch Vergleich der Titrationswerte der Aetherextrakte mit den polarimetrisch erhaltenen Zahlen an Vor- und Versuchstagen konnten wir ausschließen, daß die Isovaleriansäure unverbrannt ausgeschieden wurde. Außerdem fehlte dem Aetherextrakt auch der charakteristische Geruch der Isovaleriansäure. Da nun ein-

1) Kahlbaumsches Präparat („Kahlbaum").

mal gebildete Oxybuttersäure sich gleich erhalten muß, mag sie aus Isovaleriansäure oder aus Buttersäure entstehen, so drängt sich die Annahme auf, daß in unserem Falle aus Isovaleriansäure nur unbedeutende Mengen von Oxybuttersäure gebildet wurden, sehr viel geringere Mengen als aus den entsprechenden Mengen Buttersäure und Capronsäure. Zur Erklärung dieser Tatsache erscheint uns die Deutung am wahrscheinlichsten, daß für den Abbau der Isovaleriansäure außer dem von uns früher gefundenen Weg über die β-Oxybuttersäure noch andere Möglichkeiten bestehen. Von dem oben erwähnten Leucinversuch nahmen wir daher bei diesen Fällen Abstand.

Wir versuchten nun bei demselben Patienten in einer späteren Periode, in der er nach vorübergehender Glycosurie wieder größere Oxybuttersäuremengen ausschied (s. Krankengeschichte) nochmals den Einfluß von Buttersäure und Isovaleriansäure zu vergleichen. (Tabelle II). Leider sind die Resultate wegen der großen spontanen Schwankungen und der kurzen Versuchsdauer nicht mit Sicherheit in dem einen oder dem anderen Sinne zu verwerten. Die größte Menge der Oxybuttersäure wurde am Tage der Buttersäuredarreichung ausgeschieden (Tag 4), während nach Isovaleriansäure keine Steigerung erkennbar ist.

Wir haben die Versuche an drei weiteren Diabetikern wiederholt, es gelang uns jedoch bei keinem dieser Fälle eine so gleichmäßige Ausscheidung der Acidosekörper zu erzielen, wie im Versuch I. Wir führen trotzdem die Zahlen an, da sie uns als Material für das Verhalten der Acidose im Diabetes wertvoll erscheinen, und immerhin aus den Ausschlägen ein gewisser Einblick in die Bedeutung von Fettsäuren für die Oxybuttersäureausscheidung zu erhalten ist.

Krankengeschichte. 47jähriger Steinbruncharbeiter hereditär nicht belastet. Seit Anfang Mai 1907 ziehende Schmerzen im ganzen Körper, nach der Beschreibung eine Polyneuritis. Der Arzt stellte Zucker fest, auf Aenderung der Kost trat Besserung ein; bald aß jedoch Patient wieder reichlich Kohlehydrate, worauf starke Abmagerung, Durst- und Hungergefühl und Mattigkeit sich einstellten. Der Kranke kam dann vom 9. Juli bis 10. August 1907 in die Klinik, aus der er gebessert entlassen wurde, doch war er damals nicht zuverlässig und aß zuweilen Brot. Eine Acidose bestand nicht. Er hielt die ihm angeratene Diät nur kurze Zeit, aß dann wieder von allem und kam wegen Mattigkeit, neuralgischer Schmerzen wieder Januar 1908 in die Klinik. Es war jetzt eine Acidose mäßigen Grades vorhanden. Nach Entziehung der Kohlehydrate und Beschränkung der Eiweißzufuhr

schied Patient noch mäßige Mengen Zucker aus. Um die alkalische Reaktion des Urins herzustellen, waren noch 30 g Natronbicarbonat erforderlich. Die tägliche Kost bestand aus: 200 g Rahm, 40 g Speck, 2 Eiern, 30 g Schinken, 150 g Fleisch, 650 g Gemüse, 30 g Butter, 20 Nüssen und 500 g Wein. Die Gesamtcalorienzufuhr betrug brutto etwa 2100 bei einem Gewicht von 59 kg.

Tabelle III.

Tag	Harnmenge	Reaktion	Zuckermenge in gr	Gesamt-N in gr	Aceton in gr	Aceton als Oxybutters.	Oxybutterssäure in gr	Gesamt-Oxybutters.	Eingegebene Substanz
1	2400	Alk.	12,0	10,99	0,58	1,04	—	—	
2	2400	„	12,0	12,36	0,719	1,19	0,75	2,04	
3	2600	„	12,0	11,65	0,704	1,26	1,12	2,38	
4	2600	„	26,0	12,30	0,805	1,42	2,71	4,15	17,6 g Buttersäure
5	2240	„	6,6	13,83	0,425	0,84	1,19	1,93	
6	2300	„	23,0	21,69	0,556	0,99	0,94	1,93	
7	2500	„	15,0	12,25	0,556	0,99	0,29	1,28	
8	2300	„	18,4	13,81	0,845	1,51	1,96	3,47	
9	2600	„	22,10	12,99	0,908	1,62	1,65	3,27	20,4 g Isovaleriansäure.
10	2500	„	36,5	14,56	0,82	1,46	1,25	2,71	
11	2400	„	47,5	11,52	1,02	1,82	1,55	3,37	
12	2500	„	47,5	13,72	0,435	0,78	1,09	1,87	

Wie aus der Versuchstabelle hervorgeht, schied Patient geringe Mengen Zucker aus, die in den letzten Tagen nach Darreichung von Isovaleriansäure noch zunahmen, ohne daß die Diät geändert wurde. Die Oxybuttersäureausscheidung zeigte keinen großen Unterschied. Sie war für die strenge Kost ziemlich gering. Buttersäure schien die Oxybuttersäureausscheidung deutlich zu beeinflussen, es wurden am Tage der Eingabe (Tag 4) etwa 2 g mehr als dem Durchschnitt des Vor- und Nachtags entsprechend ausgeschieden. Nicht verwertbar ist das Resultat des Isovaleriansäureversuchs, da am Vortage schon ein geringer Anstieg der Oxybuttersäureausscheidung vorhanden war und außerdem eine Aenderung der Zuckerausscheidung mit stärkerer Glycosurie sich einstellte.

In einem weiteren Falle von Diabetes (Tabelle IV) brachten weder Capronsäure noch Isovaleriansäure eine deutliche Beeinflussung der Oxybuttersäureausscheidung hervor, (den Versuch mit Buttersäure haben wir wegen einer am Nachtag aufgetretenen Verdauungsstörung nicht berücksichtigen können). Nach Darreichung von Isovaleriansäure ist zwar eine ganz geringe Vermehrung der Oxybuttersäureausscheidung vorhanden, doch kann dieselbe wegen der gleichzeitig einsetzenden Glycosurie nicht verwertet werden.

Krankengeschichte. 16jähriges Dienstmädchen, in der Familie nichts von Diabetes. Fühlt sich seit Ende Dezember 1907 matt, hat Schmerzen im Kreuz, starken Durst; kommt 14. Januar 1908 in die Klinik mit einer mäßig starken Acidose, bei einer Kohlehydratzufuhr von ca. 100 g scheidet sie ebensoviel Zucker aus. Nach 18 Tagen wird sie zuckerfrei, die Acidose hat ebenfalls abgenommen, so daß Eisenchloridreaktion kaum noch angedeutet ist. Beginn des Versuchs am 26. Februar, nachdem ein Vorversuch mit Buttersäure wegen plötzlicher starker Zuckerausscheidung unterbrochen war. Die Patientin erhielt täglich 20 g Natronbicarbonat. Die Nahrung bestand aus 200 g Rahm, 20 g Speck, 3 Eiern, 150 g Fleisch, 600 g Gemüse, 40 g Butter, 500 g Wein; sie entsprach einer Calorienmenge von ca. 1750 Calorien bei einem Körpergewicht von ca. 38 kg. Nach Verlassen der Klinik nahm Zuckerausscheidung und Acidose stark zu, Patientin starb Mitte Mai an Coma diabeticum.

Tabelle IV.

Tag	Harnmengen	Reakt.	Gesamt-Zucker	Gesamt-N	Aceton	Aceton als Oxybuttersäure	Oxybutters.	Gesamt-Oxybutters.	Eingegebene Substanz
1	1600	Alk.	0	8,75	0,325	0,58	0,52	1,18	
2	1700	„	0	11,54	0,362	0,66	0,52	1,10	
3	1700	„	0	7,38	0,575	1,03	0,37	1,40	
4	1900	„	0	11,23	0,294	0,53	0,50	1,03	19 g Caprons. + 16,8 g Nabikarb.
5	1600	„	0	8,51	0,294	0,53	0,49	1,02	
6	1900	„	0	8,06	0,092	0,17	0,18	0,35	
7	1500	„	0	9,72	0,102	0,18	0,19	0,37	
8	2200	„	17,5	13,71	0,404	0,71	0,71	1,42	20,4 g Isovaleriansäure + 16,8 g Nabikarb.
9	2100	„	8,4	10,65	0,284	0,48	0,25	0,73	
10	1700	„	6,8	9,13	0,181	0,32	0,26	0,58	
11	2000	„	1,2	—	0,194	—	—	—	

Als letzten Fall führen wir noch eine Versuchsreihe bei einer verhältnismäßig starken Acidose an, die sich in einer Periode der raschen Besserung befand; hier hatte trotz der verhältnismäßig großen Oxybuttersäureausscheidung Isovaleriansäure gar keinen Einfluß, und am 7. Tage fällt auch trotz Buttersäuredarreichung die Acidose rasch auf niedrige Werte ab. (Tabelle V).

Krankengeschichte. 45jähriger Ackerer ohne familiäre Belastung, Ende 1906 starker Durst und Hunger, große Mattigkeit, Abmagerung, kam März 1907 zum 1. Mal in Behandlung in die Klinik mit Zuckerausscheidung und mäßiger Acidose; der Fall, der anfangs einen schweren Eindruck machte, verlief leicht. Patient wurde bei geringer Kohlehydratzufuhr zucker- und acidosefrei nach 4 Wochen entlassen. Er hielt sich darauf bei mäßiger Kohlehydratzufuhr (100 g Brot, 200 g Kartoffeln) einige Monate zuckerfrei, bis er im September

wieder von allem zu essen begann. Als er sich dann wieder matt fühlte, kam er Dezember 1907 in die Klinik, schied die beiden ersten Tage bei einer Kohlehydratzufuhr von ungefähr 70 g etwa 120 g Zucker aus; Eisenchloridreaktion war recht stark. Nach etwa 14 Tagen wurde mit dem Versuche begonnen, nachdem alle Kohlehydrate aus der Nahrung ausgeschaltet waren. Patient erhielt 30 g Natron bicarb. täglich und außerdem folgende Kost: 300 g Rahm, 50 g Speck, 2 Eier, 100 g Fleisch, 600 g Gemüse, 40 g Butter, 500 g Wein. Die Gesamtcalorienzufuhr betrug etwa 2000 bei einem Körpergewicht von 71 kg. Der Urin war während des Versuchs stark alkalisch.

Tabelle V.

Tag	Harnmenge	Zucker in g	Gesamt-N g	Aceton in g	Aceton als Oxybuttersäure	Oxybuttersäure	Gesamtoxybuttersäure	Eingegebene Substanz
1	2500	10,5	11,34	1,84	3,29	5,71	9,00	
2	2900	20,0	10,96	1,59	2,85	5,09	7,94	
3	2500	10,0	11,52	1,74	3,12	5,79	8,91	
4	2400	9,5	9,64	1,53	2,75	6,18	8,93	20 g Isovaleriansäure.
5	3100	9,3	10,24	1,41	2,52	6,44	8,96	
6	2600	5,2	8,15	1,84	3,29	10,44	13,73	
7	3200	9,6	9,9	1,05	1,88	4,54	6,42	17,6 g Buttersäure.
8	3400	21,4	10,14	0,69	1,23	1,69	2,92	
9	3500	10,5	11,23	0,57	1,02	1,16	2,18	

Nach Beendigung des Versuchs wurde ein Hungertag angeschlossen, worauf der Urin zuckerfrei wurde und nach Aufnahme der Kost des vorhergehenden Tages auch zuckerfrei blieb. Die Acidose sank noch die nächsten 2 Tage weiter ab. Pat. verließ dann die Klinik.

Es war uns bis jetzt nicht möglich, auch mit einem Körper aus der dritten Klasse der bis jetzt bekannten Muttersubstanzen der Oxybuttersäure, einer aromatischen Amidosäure, dem Phenylalanin oder Tyrosin vergleichende Versuche anzustellen.

Sehen wir zunächst von diesen Körpern ab, die ja auch ihrer Menge nach gegen das Leucin und die Fettsäuren im Organismus stark zurücktreten, so kann man aus unsern Versuchen einigermaßen eine Vorstellung darüber gewinnen, aus wie großen Mengen von Leucin (Eiweiß) oder von Fettsäure die ausgeschiedenen Oxybuttersäuremengen in solchen Fällen entstehen. Soviel scheint zunächst als sicher aus den Versuchen hervorzugehen, daß die Bildung aus Isovaleriansäure (und Leucin) in den leichteren Stadien des Diabetes sehr zurücktritt. Es entstanden aus je 20,4 g Isovaleriansäure in dem allein sicher verwertbaren Falle I am 4. Versuchstage 1,2 g

Oxybuttersäure, am 11. Tage nur 0,66 g. Theoretisch hätten 20,8 g entstehen können; die Vermehrung betrug daher nur 5,7 Proz., im 2. Versuche nur 3,1 Proz. der theoretisch möglichen Mengen. Wie die Ausschläge der anderen Versuche zeigen, (Tabelle III und IV) ist diese geringe Wirkung nicht nur von individuellen Verhältnissen abhängig, sondern scheint bei leichterer Acidose allgemein oder wenigstens sehr häufig sich zu finden.[1]) Die Wirkung der Isovaleriansäure ist, wie wir früher fanden, bei normalen Menschen mit Acidose bei Fleischfettdiät, ebenfalls sehr gering. (I. Mitteilung S. 108). Auch die Ausschläge, die Borchardt und Lange[2]) nach Leucindarreichung beim Normalen unter Fleischfettdiät bekamen, betrugen nach den Acetonzahlen zu schließen, nur wenige Prozente der theoretisch möglichen Mengen. Anders liegen die Verhältnisse bei der Buttersäure. Auch sie kann in ganz leichten Fällen oder bei Besserung des Diabetes wirkungslos bleiben. (Tabelle IV und V). In den verwertbaren Versuchen (Tabelle I) lieferte sie bis zu 31 und 30 Proz. der theoretisch möglichen Menge Oxybuttersäure, Capronsäure 19 Proz.

Aus 284 g Stearinsäure könnten bei der Annahme, daß aus je 1 Molekül Stearinsäure 1 Molekül Oxybuttersäure gebildet wird, 104 g Oxybuttersäure entstehen.

Nimmt man nun nach den Resultaten der Buttersäuredarreichung in unseren Versuchen eine Bildung von ca. 30 Proz. Oxybuttersäure aus Fettsäure an, so würde der höchste Wert von 2 g Oxybuttersäure an einem Normaltag 18,9 g Stearinsäure entsprechen. In seiner Kost erhielt der Patient viel größere Fettmengen, (viel mehr als 110 g Fett täglich), die er auch bei der mäßigen Calorienzufuhr wohl fast vollständig zersetzte. Wir müssen daher schließen, daß in leichteren Diabetesfällen, auch wenn wir von der Bildung von Oxybuttersäure aus Eiweißspaltungsprodukten und anderen Möglichkeiten ganz absehen, aus höheren Fettsäuren erheblich geringere Mengen von Oxybuttersäure gebildet wurden als aus der Buttersäure, d. h. es entsteht aus 1 Molekül hoher Fettsäure nicht ebensoviel Oxybuttersäure als aus 1 Molekül der niedrigeren Fettsäuren, speziell der Buttersäure — eine Tatsache für die unsere zahlreichen Erfahrungen an Diabetikern ebenfalls sprechen. Als eine weitere

1) Wir haben inzwischen Gelegenheit gehabt, beim Patienten des Versuches 1 in einer Periode schwererer Störung Versuche mit Leucin, Buttersäure anzustellen, die diese Annahme eines Einflusses der Schwere der Acidose auf die Oxybuttersäurebildung aus den verschiedenen Substanzen weiter stützen.

2) Hofmeisters Beiträge Bd. 9.

Stütze hierfür können wir den Capronsäureversuch in Tabelle I ansehen; schon die Capronsäure bewirkte eine deutlich geringere Oxybuttersäureausscheidung als die Buttersäure, statt 30 Proz. nur 19 Proz. der theoretisch möglichen Menge.

Ueber die chemischen Vorgänge, die bei einem anderen Abbau der normalen und verzweigten Fettsäuren in Betracht kommen könnten, auch nur Vermutungen aufzustellen, halten wir bis jetzt noch nicht für angebracht.

XXIV.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

204. Über die Zusammensetzung des Protamins aus Lachssperma.

Von

Louis Nelson aus Boston V.-St.A., Assistent am Institut.

Nach der Entdeckung des Nucleïns in den Kernen der Eiterzellen durch F. Miescher (1886) wurde das weitgehendste Interesse für die Chemie des Spermas angeregt, als Miescher (1874) in den Köpfen der Lachsspermatozoen eine Verbindung nachwies, die aus einer eiweißfreien Säure, der Nucleïnsäure und einer Base, dem Protamin, also aus nucleïnsaurem Protamin besteht. Als charakteristisch für das Protamin konnte Miescher feststellen, daß es die Biuretreaktion wie die Eiweißkörper gibt, nicht aber mit Millons Reagenz die Rotfärbung, und auch frei von Schwefel ist.

Miescher erhielt das Protamin durch Ausziehen der Spermaköpfe mit verdünnter Salzsäure und fällte es aus dieser Lösung mit Platinchlorid aus. Nach den Analysen der Platinverbindung von Miescher[1]) und Piccard[2]) ergab sich für die Zusammensetzung des Protamins die Formel $C_{16}H_{29}N_9O_2$, die auf Grund weiterer von Miescher hinterlassenen Analysen und Untersuchungen von Schmiedeberg bestätigt wurde.

Kossel[3]), der neben Protamin anderer Herkunft auch dieses Protamin untersuchte, stimmte anfangs der obigen Formel zu, nahm aber später an, daß das Mieschersche Protaminplatinchlorid mit Guanin und Adenin verunreinigt war und daß die richtige Formel $C_{30}H_{57}N_{17}O_6$ sei. Da aber in der Formel von Kossel das Atom-

1) Vergl. Arch. für exp. Path. und Pharmakol. 37, 100, 1896.

2) Vergl. „Die histochemischen und physiol. Arbeiten" von F. Miescher Bd. 2 S. 364, Leipzig 1897.

3) Zeitschr. f. physiolog. Ch. XXII. p. 176.

verhältnis von C : N fast das gleiche ist, wie in der von Schmiedeberg berechneten Formel, nämlich $C_{32}N_{18}$ und $C_{30}N_{17}$, so beschränkt sich der ganze Unterschied auf den H und damit auf den Wassergehalt. Es war von Interesse, dieses Protamin noch einmal auf seine Zusammensetzung zu untersuchen.

Die in der wiederholt beschriebenen Weise[1]) isolierten Spermatozoenköpfe wurden mit Kupferchlorid behandelt, wobei das Protamin als salzsaures Salz in Lösung geht[2]). Diese Lösung wurde mit so viel Natronlauge versetzt, daß sie neutral aber nicht alkalisch reagierte, und der dabei entstandene an Kupfer gebundene eiweißartige Stoffe enthaltende Niederschlag abfiltriert. Beim Eindampfen des klaren kupferhaltigen Filtrats scheiden sich weitere Kupferverbindungen aus, die auch Guanin und Adenin enthalten hätten, wenn diese Purinbasen im Kupferchloridauszug enthalten gewesen wären.

Aus der durch Filtrieren geklärten kupferhaltigen Lösung wurde das Protamin unter Ansäuern mit Schwefelsäure direkt mit Phosphorwolframsäure ausgefällt, und aus dem chorfrei gewaschenen Niederschlag in der bekannten Weise durch Bariumhydrat freigemacht und nach der Entfernung des Baryts durch Kohlensäure mit Salzsäure neutralisiert. Diese Lösung enthält noch ein wenig Kupfer, das durch Schwefelwasserstoff gefällt wird. Nachdem der Ueberschuß des letzteren sorgfältig entfernt war, wurde das Protamin aus dieser Lösung fraktionsweise ausgefällt. Die erste Fraktion wurde nicht untersucht. Die beiden folgenden wurden jede für sich erst mit platinchloridhaltigem, dann mit reinem Wasser sorgfältig durch Umrühren und Durchkneten ausgewaschen und zuletzt mit Alkohol behandelt, wodurch die etwas klumpige Masse zu einem feinen Pulver zerfällt. Dabei ist zu beachten, daß das frisch gefällte Protaminplatinchlorid in der aus dem Platinchlorid stammenden Säure, schon bei gewöhnlicher Temperatur teilweise löslich ist, vollständig aber beim Erhitzen. Die gut ausgewaschene und auch getrocknete Verbindung ist beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure ebenfalls löslich.

Da das Trocknen bis zur Gewichtskonstanz viele Wochen in Anspruch nimmt, so analysierte ich die Präparate, bevor ihr Gewicht im Vacuum über Schwefelsäure völlig konstant geworden

1) Vergl. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. Bd. LVII. p. 310, 1907.

2) loc. cit. Schmiedeberg.

war, da es mir zunächst nur darauf ankam, das Atomverhältnis zwischen C, N und Pt festzustellen.

Da die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl, wie schon Miescher und Gmelin angegeben haben[1]), zu niedrige Werte gibt, so bestimmte ich den Stickstoff durchgehend nach Dumas. Das Platin wurde einfach durch vorsichtiges alles Verstäuben vermeidendes Verbrennen der Substanz erhalten und gewogen, das Chlor nach dem Verbrennen und sehr mäßigem Glühen der vorher mit Natriumcarbonat eingetrockneten Substanz als Chlorsilber betsimmt.

Die Analyse von Fraktion II und III gibt im Mittel

C = 23,39
H = 4,66
N = 14,39
Pt = 22,47

Die Atomverhältnisse sind $C_{16}N8^{2}/_{5}Pt^{9}/_{10}$.

Nach diesem Ergebnis konnte es sich also bei beiden Präparaten nicht um eine ganz reine Substanz handeln.

Ich verfuhr bei der Darstellung des Protaminplatinchlorids weiter in folgender Weise. Zu einer Lösung von Protaminchlorhydrat wurde eine zur vollständigen Ausfällung ungenügende Menge Platinchlorid hinzugefügt und der entstandene Niederschlag wie bei den vorstehend beschriebenen Präparaten ausgewaschen und getrocknet.

Ich erhielt Zahlen, welche die folgende Zusammensetzung ergaben:

$C_{16}H_{27}N_9O_2\ 2HCl, PtCl_4\ 2^1/_2 H_2O$

	ber.	gef.
C	= 23,08	22,71
H	= 4,12	4,26
N	= 15,18	14,83
Pt	= 23,40	23,70
Cl	= 25,57	25,62

Dieses nun ist ein Körper, der mit der ursprünglichen Miescher-Schmiedebergschen Formel $C_{16}H_{27}N_9O_2\ 2HCl, PtCl_4\ 2^1/_2 H_2O$ genau übereinstimmt. Hierdurch ist bewiesen, daß bei der Platinprotamindarstellung eine Nebensubstanz entsteht, die durch diese Art der fraktionirten Fällung und wie ich weiter fand, durch gründliche Behandlung mit heißem Wasser entfernt werden kann.

Um diesen Befund sicher zu stellen, habe ich noch einmal Lachsprotamin dargestellt und diesmal 4 Fraktionen gemacht. Die

1) Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. Bd. 37. p. 116.

erste Fraktion wurde nicht untersucht, die übrigen 3 Fraktionen wurden mit heißem Wasser behandelt, die dritte jedoch intensiver als die anderen.

Bei den Analysen der Fraktion II und IV wurden im Durchschnitt folgende Zahlen gefunden:

C = 23,37
H = 4,14
N = 14,75
Pt = 24,15

Diese gaben das Atomverhältnis C_{16}: N $8^1/_2$: Pt. Dagegen erhielt ich von der mit heißem Wasser gut ausgewaschenen Fraktion III folgende Werte:

C = 22,76
H = 4,42
N = 15,00
Pt = 23,75
Cl = 25,67

Diesen Zahlen entspricht das Atomverhältnis C_{16} : N^9 : Pt, welches völlig mit der Schmiedebergschen Formel übereinstimmt. Die Zusammensetzung dieses Präparats ist:

$C_{16}H_{27}N_3O_2$ 2 HCl $PtCl_4$ 2 $^1/_2$ H_2O

	ber.	gef.
C	= 23,08	= 22,76
H	= 4,12	= 4,42
N	= 15,18	= 15,00
Pt	= 23,40	= 23,75
Cl	= 25,57	= 25,67

Es war also auch hier ersichtlich, daß durch die Behandlung mit heißem Wasser eine Verunreinigung entfernt worden ist. Welcher Art diese Verunreinigung war, konnte ich wegen der zu geringen Menge Substanz nicht feststellen.

Als Gegenprobe wurden jetzt alle Fraktionen, deren Werte nicht gestimmt hatten, nachträglich mit heißem Wasser behandelt. Bei dieser Behandlung erhält man eine teigige Masse, von der etwas in Lösung geht, wie aus der Gelbfärbung des Wassers zu erkennen ist. Dann wurde wieder unter Wasser erhärtet, im Vacuum getrocknet, und analysiert, wobei folgende Zahlen erhalten wurden:

C = 23,27
H = 4,15
N = 15,04
Pt = 23,70
Cl = 25,91

Diese Substanz wurde im Vacuum bei 100° bis zur Konstanz getrocknet und zeigte einen Gewichtsverlust von 0,5%.

Demnach erhält man, wenn man das Wasser abrechnet, Zahlen, aus welchen sich die folgende Formel berechnet:

$$C_{16}H_{27}N_9O_2 \cdot 2\,HCl \cdot PtCl_4 \cdot {}^1/_2\,H_2O$$

	ber.	gef.
C	= 23,55	= 23,39
H	= 4,05	= 4,12
N	= 15,46	= 15,12
Pt	= 23,92	= 23,82
Cl	= 26,13	= 26,04

Man kann daher mit Sicherheit annehmen, daß das Lachsprotamin bis auf 1—2 Atom Wasserstoff, die früher von Miescher, Piccard und Schmiedeberg berechnete Zusammensetzung hat und zwar

$$C_{16}H_{27}N_9O_2$$

Kossel u. a.[1]) haben gefunden, daß die Protamine verschiedener Fische nicht die gleiche Zusammensetzung haben. In der nachstehenden Abhandlung habe ich das Protamin der Thymusdrüse beschrieben, welches in seiner Zusammensetzung sehr wesentlich von Lachsprotamin abweicht.

1) Zeitschrift f. physiolog. Chemie, XXVIII p. 313.

XXV.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

205. Über das Thymamin: ein Protamin aus der Thymusdrüse.

Von

Dr. Louis Nelson aus Boston V.-St. A., Assistent am Institut.

Da die Thymusdrüse Nucleinsäure enthält, welche mit der aus Lachsmilch dargestellten identisch ist[1]), so war es von großem Interesse, zu untersuchen, ob in dieser Drüse Protamin oder eine dem Protamin entsprechende Base enthalten ist. Für das Protamin von F. Miescher[2]) aus Lachsmilch gilt als charakteristisch, daß es eine starke Base ist, die wie die Eiweißkörper die Biuretreaktion, nicht aber die Rotfärbung mit Millons Reagens gibt und keinen Schwefel enthält.

Fleroff[3]) hat unter Kossels Leitung aus der Thymusdrüse das Histon und Parahiston dargestellt. Beide geben aber die Millonsche Reaktion und enthalten Schwefel, das Histon 0,62% und das Parahiston 1,99%. Es sind also keine Protamine in dem Sinn wie das Mieschersche Protamin.

Es galt vor allem ein Verfahren zu finden, um eine Protaminbase, wenn eine solche in der Thymusdrüse enthalten ist, von den Histonen und anderen Eiweißstoffen zu trennen.

Es hat nahezu zwei Jahre gedauert bis es mir gelang, ein solches Protamin in der Drüse nachzuweisen und ein Verfahren zu seiner Reindarstellung auszuarbeiten.

Die von mir dargestellte dem Protamin der Lachsmilch entsprechende Base, kann in Analogie mit jenem Thymamin genannt werden.

Folgendes Verfahren führte zur Trennung des Thymamins von den Eiweißstoffen, namentlich von dem Histoneiweiß. Das von Blut und Bindegewebe möglichst befreite Drüsengewebe wird fein zerhackt und zerrieben und mit warmem Wasser zu einer schleimigen

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 57. S. 309. 1907.

2) Archiv f. exp. Path. und Pharmakol. Bd. 37. S. 100. 1896.

3) Zeitschrift für physiolog. Chem. XXVII p. 308. 1899.

Masse angerührt, dann mit Essigsäure schwach angesäuert und auf dem Wasserbade zur Coagulation der Eiweißstoffe 15—20 Min. lang erhitzt. Nach dem Abkolieren und Abpressen der Flüssigkeit wird die coagulierte Drüsenmasse in derselben Weise wie die Lachsmilch mit einer Lösung von Kupferchlorid behandelt, wobei das Protaminals salzsaures Salz in Lösung geht, während die eiweißartigen Stoffe als Kupferverbindung gelöst werden. Diese Lösung wird mit soviel Natronlauge versetzt, daß sie neutral aber nicht alkalisch reagiert, und der dabei entstandene, an Kupfer gebundene eiweißartige Stoffe enthaltene Niederschlag abfiltriert. Beim Eindampfen des klaren kupferhaltigen Filtrates scheiden sich weitere Kupferverbindungen aus. Die Flüssigkeit wird mit Wasser verdünnt, filtriert und wieder eingedampft, wobei sich von neuem Kupferverbindungen von Eiweißstoffen ausscheiden. Das Filtrieren und Eindampfen des Filtrats muß so oft wiederholt werden, bis die in der Flüssigkeit zurückbleibende Substanz mit dem Millonschen Reagens keine Spur einer Rotfärbung mehr gibt. Die Gegenwart des Kupfers stört die Millonreaktion nicht. Ich mußte das Eindampfen und Filtrieren bei den einzelnen Darstellungen 6—20 mal wiederholen, bis es gelang, die Lösung von den Stoffen zu befreien, welche die Millonsche Reaktion gaben.

Diese Lösung wird zur Entfernung von überschüssigem Kupferchlorid nach dem Koncentrieren auf Sirupconsistenz mit Alkohol versetzt und der von letzterem getrennte Niederschlag in Wasser gelöst.

Aus dieser durch Filtrieren geklärten kupferhaltigen Lösung wird das Thymamin unter Ansäuern mit Schwefelsäure mit Phosphorwolframsäure ausgefällt. Hierbei darf nicht zu viel Phosphorwolframsäure zugesetzt werden und es muß der Niederschlag rasch abfiltriert werden, weil sonst Kali mitgefällt wird das dann nach dem Freimachen der Base nur durch eine neue Fällung mit Phosphorwolframsäure entfernt werden kann. Aus dem chlorfrei gewaschenen Phosphorwolframsäureniederschlag wird die Base in bekannter Weise mit Baryt freigemacht und die Lösung nach der sorgfältigen Entfernung des Baryts durch Kohlensäure mit Salzsäure neutralisiert. Diese Lösung enthält noch ein wenig Kupfer, das durch Schwefelwasserstoff entfernt wird. Das auf dem Wasserbade koncentrierte Filtrat hinterläßt eine gelbe, sirupartige Masse, welche eine starke Biuretreaktion, dagegen keine Rotfärbung mit Millons Reagens gibt, aber regelmäßig noch etwas Schwefel enthält, der bei der Darstellung der Platinchlorhydratverbindung entfernt wird.

Die Reindarstellung des Thymamins gelang zunächst nur in Form der Platinverbindung. Man versetzt die koncentrierte wäss-

rige oder alkoholische Lösung der Substanz mit einem Überschuß von Platinchlorid und fügt dann das mehrfache Volum Alkohol und Äther hinzu und läßt absetzen. Der Niederschlag der Platinverbindung besteht teils aus einer teigigen oder festen, compakten, teils aus einer flockigen Masse. Diese Massen werden nach dem Abdekantieren und Abfiltrieren des Alkohol-Äthers und Auswaschen mit Alkohol zur Entfernung des überschüssigen Platinchlorids mit soviel Wasser behandelt, daß der lösliche Anteil der Platinverbindung in Lösung gebracht wird. Zu viel Wasser ist zu vermeiden, um die Lösung nicht zu sehr zu verdünnen. Nach dem Filtrieren wird das völlig klare Filtrat wieder mit Alkohol-Äther gefällt und der Niederschlag wieder in wenig Wasser gelöst. Wenn er sich ganz klar ohne Rückstand auflöst, so kann die definitive Ausfällung vorgenommen werden, sonst muß der neuerdings erhaltene Niederschlag nochmals gelöst und umgefällt werden.

Zuletzt wird das in dieser Weise erhaltene Thymaminplatinchlorhydrat mit sehr wenig Wasser angerührt und die unvollständig gelöste Verbindung mit wenig Alkohol versetzt, wobei sie als sirupartige Masse ausfällt, die dann nach dem Abgießen der Flüssigkeit nochmals in derselben Weise behandelt, dann unter Alkohol erhärtet, fein zerrieben und im Vacuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet wird. Die Präparate enthielten noch Spuren von Asche, die aber auf die Ergebnisse der Analysen ohne Einfluß waren und vernachlässigt werden konnten.

Da dieses Trocknen bis zur Gewichtskonstanz viele Wochen in Anspruch nimmt, habe ich die Präparate analysiert, bevor constantes Gewicht erreicht war und habe den Wassergehalt nachträglich bestimmt. Die Stickstoffbestimmungen nach Kjeldahl und Dumas gaben übereinstimmende Resultate. Das Platin wurde durch vorsichtiges Verbrennen der Substanz erhalten, mit Wasser ausgewaschen und gewogen. Das Chlor wurde durch Verbrennen der mit Natriumcarbonatlösung versetzten und mit getrockneter Substanz und mäßiges Glühen des Rückstandes als Chlorsilber bestimmt. — Vier verschiedene Präparate wurden dargestellt und analysiert.

Die Analysen ergaben folgende Zahlenwerte:

	I	II	III	IV	V	Mittel
C	29.43	29.48	29.55	29.35	29.65	29.49
H	5.18	5.25	5.02	5.23	4.65	5.06
N	9.64	9.78	—	9.60	9.73	9.68
Pt	21.36	21.24	21.45	21.38	21.58	21.40
Cl	—	23.73	—	23.70	23.49	23.64

Diese Zahlen geben die Formel:

$$C_{22}H_{40}N_6O_5 2HClPtCl_4 + H_2O.$$

	ber.	gef.
C	29.45	29.49
H	4.95	5.06
N	9.39	9.68
Pt	21.73	21.40
Cl	23.73	23.64

Die Präparate I und IV wurden im Vacuum bei 60° bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, wobei das erste einen Gewichtsverlust von 1,94% und das zweite einen solchen von 2,14% erfuhr.

Nach Abrechnung des Wassers erhält man Zahlen, aus welchen die folgende Formel berechnet wird.

$$C_{22}H_{40}N_6O_5 2HClPtCl_4.$$

	ber.	gef.
C	30.05	30.21
H	4.83	4.84
N	9.59	9.92
Pt	22.18	21.88
Cl	24.22	24.09

Die Zusammensetzung des Thymamins ist demnach:

$$C_{22}H_{40}N_6O_5.$$

Um die Eigenschaften des nicht an Platin gebundenen Thymamins kennen zu lernen, stellte ich aus der Platinverbindung das Sulfat dar. Die Entfernung des Platins durch Schwefelwasserstoff gelingt nicht oder nur sehr schwierige. Ich fällte das Thymamin deshalb aus der Lösung der Platinverbindung mit Zusatz von etwas Schwefelsäure mit Phosphorwolframsäure aus. Das Platinchlorid bleibt dabei in Lösung und kann durch sorgfältiges Auswaschen des Niederschlages mit Wasser entfernt werden. Aus der Phosphorwolframsäureverbindung wird die Base durch Barythydrat frei gemacht, die Lösung mit Schwefelsäure genau neutralisiert, auf dem Wasserbade koncentriert und mit Alkohol fraktioniert gefällt. Nach dem Trocknen bildet das Thymaminsulfat wie das Protaminsulfat eine amorphe gummiartige, in Wasser äußerst leicht lösliche Masse.

Die geringe Menge der Substanz gestattete nur eine N- und H_2SO_4 bestimmung. Ich erhielt 15.56% N und 11.74% H_2SO_4. Es handelt sich nach diesen Zahlen um ein basisches Sulfat, etwa von folgender Zusammensetzung

$$5(C_{22}H_{40}N_6O_5):3H_2SO_4$$

	ber.	gef.
N	15.92	15.56
H_2SO_4	11.12	11.74

In einem anderen Präparat wurde, ohne es zu trocknen, nur das Verhältnis von N und H_2SO_4 bestimmt. Es hatte annähernd die gleiche Zusammensetzung, wie jenes. Gefunden wurden 0.0287 N, welches für das obere Verhältnis von

$$5N_6 : 3H_2SO_4$$

0.0200 H_2SO_4 verlangen: gefunden wurden 0.0212 H_2SO_4.

Daß das Thymamin ein Protamin, wie das Lachsprotamin, nur von anderer Zusammensetzung ist, ergibt sich aus dem bei seiner Darstellung angeführten Umstand, daß es durch Kochen aus der Thymusdrüse nicht entfernt wird, während es bei Behandlung der abgekochten Drüse mit Kupferchlorid bei gewöhnlicher Temperatur leicht als salzsaures Salz in Lösung geht. Es ist demnach in der Drüse an Nucleinsäure gebunden. Auch darin stimmt es mit dem Lachsprotamin überein, daß es Nucleinsäure aus ihrer neutralen oder schwachsauren Lösung in Alkalien fällt. Nach diesen Resultaten steht also das Vorkommen der Nucleinsäure in der Thymusdrüse und wohl in allen Organen der Warmblüter im Einklang mit ihrem Zustand in dem Fischsperma.

XXVI.

Aus der medizinischen Klinik zu Greifswald.
(Direktor Geh. Med.-Rat Professor Dr. O. Minkowski.)

Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Zuckerausscheidung beim Pankreasdiabetes.

Von
Dr. Y. Seo aus Tokio.

Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Zuckerausscheidung beim Diabetes liegt bereits eine ganze Anzahl von Mitteilungen in der Literatur vor. In der Hauptsache handelt es sich um Untersuchungen, die von therapeutisch-klinischen Gesichtspunkten aus unternommen wurden, um festzustellen, ob und in welchem Maße Körperbewegungen den Zuckerkranken zu empfehlen sind. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen stimmen im einzelnen nicht vollkommen überein.

Bouchard[1]) scheint der erste gewesen zu sein, der auf den heilsamen Einfluß angestrengter Arbeit beim Diabetes aufmerksam gemacht hat. In ähnlicher Weise äußert sich Trousseau.[2])

Auf Grund von exakteren Untersuchungen hat sich Külz[3]) mit dieser Frage beschäftigt. Er fand, daß bei einzelnen Diabetikern unter dem Einfluß der Muskelbewegung die Zuckerausscheidung sich wesentlich verminderte, sogar vorübergehend gänzlich aufhörte, während sie bei anderen während der Ruhe wie während der Bewegungsperiode gleich blieb, und in einzelnen Fällen sogar während der Bewegungsperiode beträchtlich anstieg. Die Diabetiker, bei denen die Bewegung günstig wirkte, waren kräftige muskulöse Individuen, während die anderen von schlaffer Muskulatur waren.

---

1) Bouchard, Comptes rendus de l'Academie des sciences 3 juillet 1876 s. auch seine Monographie „Diabète sucré" Paris 1883 S. 224ff.

2) Trousseau, Klinik des Hotel Dieu, deutsch von Culmann Bd. 2 S. 746.

3) E. Külz, Beiträge zur Pathologie und Therapie d. Diabetes, Marburg Bd. 1—2, 1874—1875.
Külz-Rumpf, Klinische Erfahrungen über Diabetes mellitus, Jena 1899.

Aus den zahlreichen Versuchen von Zimmer[1]) ging hervor, daß durch Muskelbewegung bei der leichten Form des Diabetes in den meisten Fällen die Glykosurie geringer wird, daß es aber bei der schweren Form wegen der bestehenden Störung der Muskelfunktion schwierig sei, die Wirkung der körperlichen Arbeit zu beurteilen: hier könne die Muskelanstrengung ohne Einfluß auf die Ausscheidung bleiben oder die Glykosurie vermehren, doch gebe es auch schwere Fälle, die durch Körperarbeit in leichte übergeführt werden können.

Nach v. Mering[2]) kann man durch Muskelarbeit den Zucker für einige Zeit sogar vollständig zum Verschwinden bringen, während die Harnstoffausscheidung keine Veränderung zeigt.

Albu[3]) hat nicht nur bei der leichten Form des Diabetes einen günstigen Erfolg durch Muskelarbeit gesehen, sondern auch bei der schweren Form: ein Fall dieser letzteren Art sei bei andauernder Muskeltätigkeit (Radfahren) in einen Diabetes leichter Form übergegangen. Albu ist daher der Ansicht, daß selbst in schweren Fällen von Diabetes die Anstrengung der Muskeltätigkeit zuweilen einen Heilfaktor bilde, welcher der Regelung der Diät an Wert nicht nur gleichkommt, sondern vor derselben als weit milderes Verfahren gerade für die schweren Diabetiker sogar den Vorzug verdient.

v. Noorden[4]) beobachtete neben solchen Fällen, in denen die Muskelarbeit eine Abnahme der Zuckerausscheidung zur Folge hatte, auch eine Anzahl von Fällen, in welchen das Entgegengesetzte auftrat, indem ein mehr oder weniger erhebliches Ansteigen der Zuckerausfuhr an den Arbeitstagen erfolgte. Bei zweien von diesen Fällen konstatiert H. Salomon, daß auch der respiratorische Quotient während der Arbeit niedriger werde.

Ergab sich aus diesen Beobachtungen für die Therapie de Diabetes die praktisch wichtige Schlußfolgerung, daß auch in bezug auf die Verordnung von Körperbewegung, wie bei der Regelung der Nahrungszufuhr, eine individualisierende Behandlung der Zuckerkrankheit am Platze ist, so durfte der Einfluß der Muskelarbeit auf die Zuckerausscheidung auch ein nicht geringes theoretisches Interesse beanspruchen. Namentlich in bezug auf die Frage, wie weit eine Störung des Zuckerverbrauchs bei der Entstehung des Diabetes mitspielt, konnten sich aus der Einwirkung der Muskeltätigkeit auf die Glycosurie gewisse Schlußfolgerungen ergeben. Denn, wenn es auch sicher zu sein scheint, daß der

1) Zimmer, Die Muskeln eine Quelle, die Muskelarbeit ein Heilmittel des Diabetes. Karlsbad, 1880. Referiert in Virchow-Hirsch Jahresberichte Bd. 2 1881 S. 252.

2) v. Mering, zur Pathologie und Therapie d. Diabetes. Vortr. d. V. Congr. f. inn. Medizin 1886 S. 173.

3) Albu, Berl. klin. Wochenschrift 1899 S. 235.

4) v. Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels 2. Aufl. 2. Bd. S. 65 Berlin 1907.

Energiebedarf des Muskels im Notfalle auch aus anderem Material, aus Eiweißsubstanzen und Fetten, gedeckt werden kann, so sind es doch in erster Linie die Kohlehydrate, die im normalen Organismus die Quelle der Muskelkraft bilden und bei der Muskelarbeit verbraucht werden.

So durften denn auch für die Entscheidung der noch immer strittigen Frage, wie weit bei dem nach der Exstirpation des Pankreas bei Hunden auftretende Diabetes der Verbrauch des Zuckers im Organismus gestört ist, wichtige Aufschlüsse erwartet werden, wenn man das Verhalten der Glykosurie unter dem Einflusse des durch Muskelarbeit erhöhten Energiebedarfs näher zu verfolgen suchte.

Ein Versuch in dieser Richtung ist bereits von Heinsheimer[1]) gemacht worden. Dieser beobachtete bei einem pankreaslosen Hunde in zwei Versuchsperioden an den Arbeitstagen eine durchschnittliche Verringerung der Zuckerausscheidung, die jedoch nur verhältnismäßig gering war, und deren kalorischer Wert sehr erheblich hinter dem der geleisteten Arbeit zurückblieb. Heinsheimer folgerte aus seinen Beobachtungen, daß der Organismus des pankreaslosen diabetischen Hundes die Fähigkeit zum großen Teile eingebüßt hat, den ihm dargebotenen Zucker zu zersetzen, daß aber diese Fähigkeit auch nach vollständigem Ausfall der Pankreasfunktion nicht vollständig aufgehoben ist.

Zu ähnlichen Ansichten gelangt Mohr[2]) auf Grund von Analysen des respiratorischen Gaswechsels bei pankreaslosen Hunden. Er fand bei den diabetischen Tieren entsprechend der ungenügenden Verwertung der Kohlenhydrate einen sehr niedrigen respiratorischen Quotienten, konnte jedoch ein Ansteigen dieses Quotienten bei der Muskelarbeit feststellen.

Bei dem Versuche von Heinsheimer fällt es auf, daß der schwere Diabetes sich erst 3 Wochen nach der Operation einstellte, sowie daß der Hund nicht weniger als drei Monate die Pankreasexstirpation überlebt hat, und fast die ganze Zeit außerordentlich lebhaft und leistungsfähig war. Das Tier verhielt sich nach der von Heinsheimer gegebenen Beschreibung wie „ein Hund, bei welchem das Pankreas unvollständig entfernt ist, und der zurückbleibende Rest der Drüse allmählich degeneriert.

Damit stimmt es auch überein, daß der Quotient D : N in der ersten Versuchsperiode an den einzelnen Tagen außerordentlich schwankte und im ganzen ein niedriger war (im Durchschnitt 23,15 g Zucker und 12,47 g Stickstoff in der Ruhe, 17,6 g Zucker

1) Heinsheimer, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie, Bd. 2 S. 670 1906.
2) Mohr, Zeitschrift f. exper. Pathol. und Therapie Bd. 4 1907.

und 12,64 g Stickstoff an den Arbeitstagen, also D : N 1,8—1,4), und dann erst nach einem weiteren Monate die Höhe erreichte, wie man sie nach Totalexstirpation des Pankreas zu finden pflegt.

Die Schlußfolgerung, daß beim pankreasdiabetischen Hund die Zellen nicht in gleicher Weise, wie im normalen Organismus imstande sind, den ihnen gebotenen Zucker zu zersetzen, durfte allerdings aus dem Versuche von Heinsheimer gezogen werden, auch wenn man annahm, daß in diesem Versuche die Funktion der Bauchspeicheldrüse nicht vollständig ausgeschaltet war. Doch konnte alsdann aus der Verminderung der Zuckerausscheidung bei der Muskelarbeit nicht ebenso sicher geschlossen werden, daß auch ohne Mitwirkung des Pankreas noch eine gewisse Menge Zucker im Organismus verbraucht werden kann.

Auf Veranlassung des Herrn Prof. Minkowski habe ich es nun unternommen, an einer größeren Anzahl von Hunden den Einfluß der Muskelarbeit auf die Zuckerausscheidung beim Pankreasdiabetes zu prüfen, und dabei besonders darauf zu achten, ob sich Unterschiede in dem Verhalten des Diabetes nach vollständiger und nach unvollständiger Pankreasexstirpation feststellen lassen.

Die Schwierigkeiten, die sich der exakten Durchführung solcher Untersuchungen entgegenstellen, wird nur derjenige in vollem Umfange zu würdigen wissen, der den Versuch gemacht hat, den Stoffwechsel pankreasloser Hunde über größere Zeiträume zu verfolgen. Ist es, namentlich nach der Totalexstirpation des Pankreas, schon außerordentlich schwer, bei der wechselnden Freßlust der Tiere, der mangelhaften Ausnützung der Nahrung im Darme, dem häufigen Dazwischentreten von Erbrechen und Diarrhoen, den unvermeidlichen Störungen der Wundheilung, die Tiere eine Reihe von Tagen unter annähernd gleichmäßigen Ernährungsverhältnissen zu beobachten, so wachsen diese Schwierigkeiten noch ins Unendliche, wenn bestimmte Anforderungen an die Arbeitsleistung der Versuchstiere gestellt werden. Den gleichen Anforderungen in gleicher Weise zu genügen, sind nicht alle Tiere, und auch jedes einzelne Tier nicht zu allen Zeiten imstande. So habe ich denn auf eine gleichmäßige Anordnung aller Versuche von vorne herein verzichten müssen, so sehr dieses die Uebersichtlichkeit der Resultate gefördert hätte. Aber gerade die Mannigfaltigkeit der Versuchsbedingungen erwies sich bei der größeren Zahl der Versuche und bei genauerer Berücksichtigung der Eigentümlichkeiten jedes einzelnen Versuches als besonders lehrreich.

Die Arbeit, die die Tiere zu leisten hatten, bestand in dem Laufen in einem großen Tretrad. An diese Arbeit wurden die Tiere stets erst während einer Reihe von Tagen gewöhnt, bevor die Operationen ausgeführt wurden. Eine genaue Berechnung des

kalorischen Aequivalents der geleisteten Arbeit habe ich nicht ausgeführt, da mir bei den ungleichartigen Bedingungen der einzelnen Versuche und den mannigfachen Fehlerquellen eine Verwertung einer solchen Berechnung zu bestimmten Schlußfolgerungen nicht durchführbar schien. Die Versuche wurden in der Regel so angeordnet, daß nach einigen Vortagen, an welchen die Hunde ruhig blieben, ein Arbeitstag eingeschaltet wurde, und dann Ruhetage mit Arbeitstagen abwechselten.

Die Urinuntersuchungen wurden zum Teil in der 24stündigen Menge, zum Teil in kürzeren Perioden ausgeführt. Zu Beginn einer jeden Periode wurde die Blase des Versuchstieres mit Katheter entleert, die Arbeitszeit möglichst auf den Beginn der Periode verlegt, oder auch auf die ganze Periode verteilt. Wo die Dauer der einzelnen Perioden ungleich war, wurde die Zucker- und Stickstoffausscheidung auf den Stundenwert berechnet.

Bei den Versuchen, in denen die Hunde Nahrung erhielten, wurde auf eine gleichmäßige Verteilung der Nahrungszufuhr besonders geachtet. Eine Anzahl von Versuchen wurde im Hungerzustande ausgeführt.

Die Zuckerbestimmungen wurden in der Regel mittelst des Polarisationsapparates unter der Berücksichtigung der Linksdrehung des vergorenen Harns ausgeführt, meist aber auch noch durch Titrierung nach Fehling und mittelst des Gährungssaccharometers kontrolliert. Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl.

Bei den Operationen am Pankreas hatte ich mich der gütigen Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. Minkowski zu erfreuen.

A. Versuche mit unvollständiger Entfernung der Bauchspeicheldrüse.

I. Einem 9,4 kg schweren Teckel wird am 26. Juni 1907 das Pankreas bis auf ein etwa 2 cm langes Stück vom Processus uncinatus exstirpiert. Die Schnittfläche des zurückgelassenen Drüsenstückes wird in der Nähe des unteren Wundwinkels am Peritoneum angenäht.

Operation beendet 6 Uhr Nm. Im Laufe der Nacht entleert der Hund zuckerhaltigen Harn.

Am 27. VI. 5 Uhr Nm.: 102 ccm Harn mit 3,95 Proz. Zucker
Am 28. VI. 8 Uhr Nm.: 72 ccm „ „ 0,18 „ „

Die nächste Harnportion ist zuckerfrei. In der folgenden Zeit gelingt es nicht mehr Zucker im Harn nachzuweisen, auch nachdem der Hund am 28. Juni 100 g, am 29. Juni 200 g, dann 300 g Fleisch erhält, und schließlich mit kohlehydrathaltiger Nahrung gefüttert wird.

Die Wunde heilt per primam.

In den folgenden Wochen bleibt der Harn dauernd zuckerfrei, während der Hund mit gemischter Nahrung ernährt wird. Er magert

dabei anfangs ab, hält sich aber dann lange Zeit ziemlich konstant auf einem Gewicht von ca. 7 kg.

Erst am 7. August 1907 stellt sich nach Verfütterung von 30 g Rohrzucker eine Zuckerausscheiduug im Harn ein. Der Hund hat also jetzt einen Diabetes leichter Form, und ich stellte mir nun die Aufgabe, bei ihm den Einfluß der Muskelarbeit auf die Glykosurie e saccharo, wie auf die ex amylo zu prüfen. Zu diesem Zwecke führte ich die folgenden Versuche aus:

a) Der Hund erhält vom 8. August 1907 an täglich

300 g Pferdefleisch,
100 g geriebenes Brot[1])
60 g Rohrzucker,
300 ccm Wasser

in 2 gleichen Portionen um 8 Uhr morgens und 7 Uhr abends. Dabei steigt die Zuckerausscheidung im Harn allmählich an. Vom 14. August an wird der Tagharn (von 8 bis 7 Uhr) und der Nachtharn (von 7 bis 8 Uhr) in gesonderten Portionen verarbeitet.

Am 15. Aug. läuft der Hund im Laufe des Tages 5 Stunden im Tretrad.

b) vom 17. August an wird der Rohrzucker fortgelassen, und der Hund erhält täglich

300 g Pferdefleisch,
150 g geriebenes Brot,
300 ccm Wasser

ebenfalls in 2 Portionen wie oben.

Am 19. August läuft der Hund wieder 5 Stunden im Tretrad.

Leider stellte sich an den folgenden Tagen Diarrhoe ein, so daß die Ausnutzung der Nahrung eine ungenügende wurde, und die Zuckerausscheidung erheblich sank. Eine genaue Bestimmung wurde unmöglich, weil der Harn oft mit diarrhoischem Kot verunreinigt war. Doch war es bemerkenswert, daß am 21. August nach 4stündigem Laufen der Harn zuckerfrei war, während er vorher und in der folgenden Nacht Zucker enthielt.

Nachdem die Diarrhoe wieder aufgehört hatte, wurden noch zwei weitere Versuchsreihen bei diesem Hunde ausgeführt:

c) vom 28. August an erhält der Hund täglich

300 g Pferdefleisch,
50 g Traubenzucker
300 ccm Wasser.

Am 31. Aug. und 1. Sept. läuft er je 5 Stunden täglich im Tretrad.

d) vom 5. August an erhält der Hund täglich

300 g Pferdefleisch,
150 g geriebenes Brot,
400 ccm Wasser.

Am 7. und 8. August läuft er je 5 Stunden im Tretrad. Den Verlauf der beiden Versuche gibt Tabelle II wieder.

---

1) Um eine gleichmäßige Nahrungszufuhr zu sichern, wurde eine für die ganze Versuchsreihe ausreichende Menge Brot getrocknet und zerrieben und in einem geschlossenen Glasgefäß aufbewahrt.

Tabelle I.

Datum 1907.		Urin-Menge ccm	spezif. Gewicht	Stickstoff %	Stickstoff Meng in g	Zucker R-Dreh %	Zucker L-Dreh. %	Zucker n. Feh-ling %	Zucker Menge in g	pro Stund. in g Stick-stoff	pro Stund. in g Zucker	Arbeit Körp.-Gew. kg	Nahrung
	8-7	166	1,050	0,97	1,61	6,54	0,57	7,14	11,80	0,15	1,07		
14.8.	7-8	304	1,047	0,83	2,52	8,35	0,30	8,40	25,99	0,19	1,99	7,16	
		470			4,13				37,79				
	8-7	95	1,087	0,97	0,92	5,13	0,62	5,84	5,46	0,08	0,49	5 Std.	
15.8.	7-8	188	1,052	1,16	2,18	8,48	0,55	9,08	16,97	0,17	1,30	7,00	
		283			3,10				22,43				
	8-7	142	1,051	1,04	1,47	7,10	1,23	8,30	11,82	0,13	1,07		
16.8.	7-8	220	1,050	1,02	2,24	7,46	1,49	8,92	19,69	0,17	1,51	7,03	300 g Pferdefleisch
		362			3,72				31,51				100 g gerieb. Brot
													60 g Rohrzucker
	8-7	125	1,053	1,60	2,00	6,78	0,94	7,64	9,65	0,18	0,87		300 ccm. Wasser
17.8.	7-8	130	1,054	2,02	2,63	6,54	0,72	7,32	9,43	0,20	0,72	6,91	
		255			4,63				19,08				
	8-7	115	1,053	1,71	1,97	6,92	0,53	7,50	8,57	0,18	0,78		
18.8.	7-8	137	1,049	1,93	2,64	5,70	1,23	6,96	9,49	0,20	0,73	7,19	
		252			4,61				18,06				
	8-7	95	1,014	1,10	1,04	0,20	0		0,19	0,09	0,02	5 Std.	
19.8.	7-8	91	1,044	2,27	2,06	3,04	0,24	3,36	2,98	0,16	0,23		300 g Pferdefleisch
		186			3,10				3,17				150 g gerieb. Brot
													300 ccm Wasser
	8-7	295	1,038	0,78	2,30	5,80	0,31	6,28	18,02	0,21	1,64		
28.8.	7-8	98	1,050	2,44	2,39	4,52	0,11	4,78	4,54	0,18	0,35	6,63	
		393			4,69				22,56				
	8-7	148	1,044	1,48	2,19	5,58	0	5,72	8,25	0,20	0,75		
29.8.	7-8	130	1,044	1,06	1,38	4,29	0	4,41	5,58	0,11	0,43	6,72	
		278			3,57				13,83				
	8-7	132	1,042	1,32	1,74	4,50	0	4,69	5,94	0,16	0,54		
30.8.	7-8	140	1,039	1,26	1,76	3,76	0	3,92	5,26	0,14	0,40	6,65	
		272			3,50				11,20				
	8-7	47	1,081	2,84	1,10	0	0	0	0	0,10	0	5 Std.	
31.8.	7-8	105	1,041	2,14	2,25	2,64	0	2,71	2,77	0,17	0,21	6,73	300 g Pferdefleisch
		152			3,35				2,77				50 g Traubenzucker
	8-7	60	1,031	2,14	1,28	0,33	0		0,20	0,12	0,02	5 Std.	300 ccm Wasser
1.9.	7-8	146	1,040	2,10	3,07	1,94	0	2,08	2,83	0,24	0,22	6,69	
		206			4,35				3,03				
	8-7	126	1,044	1,72	2,17	3,95	0	3,99	4,98	0,20	0,45		
5.9.	7-8	201	1,033	1,66	3,34	1,55	0	1,59	3,12	0,26	0,24	6,95	
		327			5,51				8,10				
	8-7	181	1,038	1,13	2,04	5,01	0	5,30	9,07	0,19	0,82		
6. 9.	7-8	150	1,042	2,02	3,03	4,40	0	4,46	6,60	0,23	0,51	6,98	
		331			5,07				15,67				
7. 9.	8-8	200	1,050	2.11	4.22	3,96	0	4,12	7,96	0,17	0,33	5 Std.	
	8-7	54	1,045	3.06	1,65	0	0	0	0	0,15	0	5 Std.	
8. 9.	7-8	178	1,050	1,65	2,94	5,42	0	5,51	9,64	0,23	0,74		
		232			4,59				9,64			6,60	
	8-7	92	1,055	2,17	1,99	6,97	0	7,05	6,41	0,18	0,52		
9. 9.	7-8	131	1,049	1,90	2,49	3,88	0	3,92	5,08	0,19	0,39		300 g Pferdefleisch
		223			4,48				11,49				150 g gerieb. Brot
													300 ccm Wasser

In allen vier Versuchsreihen zeigt sich die Einwirkung der Muskelarbeit auf die Glykosurie in gleichem Sinne: sowohl in der gesamten Tagesmenge des ausgeschiedenen Zuckers, wie namentlich in den Stundenwerten der einzelnen Arbeitsperioden kommt eine erhebliche Verminderung der Glykosurie unter dem Einfluß der Muskelarbeit zum Ausdruck. Zweimal, am 31. August und am 8. September sehen wir sogar, wie in der Arbeitsperiode der Zucker aus dem Harn vorübergehend vollkommen verschwindet. In zwei anderen Arbeitsperioden, am 19. August und 1. September sind die ausgeschiedenen Zuckermengen minimal, und nur einmal, bei besonders reichlicher Kohlehydratzufuhr, am 15. August ist die Glykosurie noch beträchtlich, aber auch hier im Vergleich zu den entsprechenden Ruheperioden sehr erheblich vermindert. Am 7. September ist die ganze 24-stündige Harnmenge in Arbeit genommen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß bei getrennter Verarbeitung des Tages- und Nachtharns hier ähnliche Verhältnisse sich ergeben hätten, wie am folgenden Tage, an welchem Nahrungszufuhr, Arbeitsleistung und die ausgeschiedenen Zucker- und Stickstoffmengen annähernd die gleichen waren.

Bemerkenswert ist, daß in allen Arbeitsperioden eine sehr deutliche Verminderung der Stickstoffausfuhr zu konstatieren war. Wie weit hierin ein Einfluß der besseren Zuckerverwertung sich bemerkbar machte, mag hier unörtert bleiben. Solche Verminderungen der Stickstoffausfuhr in der Arbeitsperiode habe ich auch bei allen späteren Versuchen beobachtet, auch da, wo eine Einwirkung der Arbeit auf den Zuckerverbrauch nicht zu erkennen war.

In den nächsten Wochen war es mir aus äußeren Gründen nicht möglich die Versuche an diesem Tiere fortzusetzen. Ende September fand ich das Tier sehr abgemagert und kraftlos. Es war nicht mehr imstande zu laufen. Der Diabetes hatte an Intensität zugenommen, und der Urin enthielt auch bei reiner Fleischnahrung große Zuckermengen. Am 1. Oktober wurde der Hund getötet. Der zurückgebliebene Pankreasrest war vollständig atrophisch; makroskopisch Drüsengewebe kaum noch zu erkennen.

II. Einem ca 7 kg schweren Hunde wird am 23. Januar, wie beim vorigen Versuche der größte Teil der Bauchspeicheldrüse exstirpiert und nur ein Stück vom unteren Ende des Processus uncinatus zurückgelassen, das ungefähr $^1/_{10}$ der Drüse entspricht. Dieses Drüsenstück wurde, damit es später leicht entfernt werden könnte, nach dem von Minkowski[1]) beschriebenen Verfahren unter die Bauchhaut verlagert,

1) Dieses Archiv Bd. 58 S. 282. 1908.

und zwar so, daß das Drüsensekret durch eine Fistel nach außen abfließen sollte.

Der Abfluß des Sekretes erfolgte jedoch in diesem Falle nicht regelmäßig. Die Fistel verlegt sich nach einiger Zeit und es schwillt infolgedessen das Drüsenstück vorübergehend stark an. Nach einer Reihe von Tagen stellt sich der Sekretabfluß wieder her, und das unter der Haut gut durchzufühlende Drüsenstück schwillt sehr rasch ab. Es schrumpft jedoch in der Folge immer mehr und wird dabei immer härter. Die Sekretmenge ist sehr spärlich (in der Stunde nach der Nahrungszufuhr nur 0,5 ccm), enthält aber wirksame tryptische, diastatische und lipolytische Fermente.

Trotz der schlechten Saftsekretion reichte das verlagerte Drüsenstück im Laufe der nächsten 5 Wochen aus, um den Diabetes zu verhindern. Dann erst stellt sich eine geringe Zuckerausscheidung ein, die alsbald auch bei reiner Fleischnahrung bestehen bleibt. In diesem Stadium des Übergangs des leichten Diabetes in die mittelschwere Form prüfte ich an diesem Hunde den Einfluß der Muskelarbeit auf die Glykosurie bei reiner Fleischnahrung, von der der Hund täglich 500 g in 5 Portionen à 100 g, (um 8, 10, 1, 4 und 7 Uhr) erhielt, jedesmal mit je 50 ccm Wasser.

Der Harn wurde in 2 Portionen, von 8 Uhr vorm. bis 7 Uhr nachm. und von 7 Uhr nachm. bis 8 Uhr vorm., in Arbeit genommen.

Am 7. März läuft der Hund viermal je $^1/_2$ Stunde, also im ganzen 2 Stunden im Tretrad: von 8—$8^1/_2$ Uhr, 10—$10^1/_2$ Uhr, 1—$1^1/_2$ Uhr und 4—$4^1/_2$ Uhr

Den Verlauf gibt Tabelle II wieder.

Tabelle II.

Datum 1908		Urinmenge C. cm	spezif. Gewicht	Stickstoff %	Stickstoff Menge in g	Zucker Polarim %	Zucker Menge in g	Arbeit Körpergewicht kg	Nahrung
5.3.	8—8	210	1,050	4,28	8,98	0,50	1,05	6,00	
	8—7	161	1,037	3,17	3,49	0,37	0,59		
6.3.	7—8	210	1,035	2,89	6,00	0,28	0,59	6,02	Pferdefleisch 500 g Wasser 250 g
		371			9,55		1,18		
	8—7	148	1,036	2.27	3.36	0	0	2 Std.	
7.3.	7—8	145	1,046	3,97	5,77	0,05	0,07	6,00	
		293			9,11		0,07		
	8—7	66	1,055	4,26	2,81	0,91	0,60		
8.3.	7—8	108	1,050	4,77	5,15	0,61	0,66	5,98	
		174			7.96		1,26		
9.3.	8—8	228	1,042	4,26	9,71	0,46	1,04	5,97	

Es war also auch in diesem Versuche die Zuckerausscheidung in der Arbeitsperiode vollständig geschwunden; der in der folgenden Nacht entleerte Harn war auch noch so gut wie zuckerfrei.

Tabelle III.

Datum 1908		Urinmenge ccm	spezif. Gewicht	Stickstoff %	Stickstoff Menge in g	Zucker Polarim %	Zucker nach Fehring %	Zucker Menge in g	pro Stund. in g Stickstoff	pro Stund. in g Zucker	N = D	Arbeit Körpergewicht	Nahrung und Umgebungstemperatur
31.1.	8–1	99	1,057	2,04	2,02	6,34	6,29	6,28	0,40	1,25	3,1	9,040	Pferdefleisch 500 g Wasser 500 ccm
	1–7	198	1,052	2,33	4,61	5,78	5,92	11,54	0,77	1,92	2,5		
	7–8	204	1,055	3,19	6.51	4,44	4,52	9,06	0,50	0,69	1,4		
		501			13,14			26,88			2,1		
1.2.	8–1	136	1,052	2,02	2,75	4,25	4,38	5,78	0,55	1,16	2,1	9,40	do
	1–7	170	1,050	1,88	3,20	3,81	4,02	6,48	0,53	1,08	2,0		
	7–8	215	1,050	2,63	5,65	3,72	3,81	7,99	0,43	0,61	1,4		
		521			11,60			20,25			1,7		
2.2.	8–1	147	1,042	1,91	2,81	2,93	2,92	4,19	0,56	0,84	1,5	9.05	do 19,5° – 23,5° C
	1–7	177	1,047	2,49	4 31	4.72	4,78	8,35	0,72	1,39	1,9		
	7–8	150	1,057	3,17	4,75	3,36	3,41	5,04	0,36	0,39	1,1		
		474			11,87			17,58			1,6		
3.2.	8–12½	112	1,042	2,02	2.26	2,64	2,72	2,96	0,50	0,66	1,2	9,07	do 19°–21,5°
	12½–6½	132	1,056	2,25	3,10	4,63	4,69	6,39	0,52	1,06	2,1		
	6½–8	198	1,046	2,74	5,42	2,90	3,02	5,74	0,40	0,42	1,1		
		448			10,79			15,09					
4.2.	8–1	132	1,036	1,66	2.19	2,30	2,42	3,04	0,44	0,61	1,4	2 Stunden	do 17,5°–23° C
	1–7	82	1,058	3,39	2.78	2.71	2 79	2,22	0,46	0,39	0,8		
	7–8	103	1,059	4,27	4,40	3,31	3,42	3,41	0,34	0,26	0,8		
		317			9,37			8,67			0,9	9,07	
5.2.	8–12	68	1,049	2.49	1,69	3,79	3,84	2,58	0,42	0,64	1,5	9,06	do 19,5°–22,5° C
	12–7	202	1,039	2,05	4,14	3,59	3,67	7,25	0,59	1,04	1,8		
	7–8	245	1,038	1,90	4,65	2,04	2,15	4,99	0,35	0,38	1,1		
		215			10,48			14,82			1,2		
6.2.	8–1	153	1,025	1,59	2,43	0,98	1,04	1,50	0,49	0,30	0,6	9,07	do 15° – 23° C
	1–7	142	1,052	2,30	3,26	5,77	5,65	8,19	0,54	1,36	2,5		
	7–8	181	1,049	1,19	5,77	2,12	2,20	3.84	0,44	0,29	0.6		
		476			11,46			13,53					

7.2.	8–6½	347	1,036	1,64	5,69	3,08	3,13	10,69	0,54	1,02	1,8	9,05	do
	6½–8	285	1,033	1,77	5,04	1,35	1,39	3,85	0,37	0,28	0,8		6°—14° C
		632			10,73			14,54					
8.2.	8—7	175	1,054	2,53	4,43	4,71	4,78	8,21	0,40	0,75	1,9	8,97	do
	7—8	130	1,071	3,81	4,95	6,52	6.55	8,47	0,38	0,65	1,7		21°—27°—50°C
		305			9,38			16,71			1,8		
9.2.	8—7	285	1,055	2,29	6,53	6,84	6,91	19,49	0,59	1,77	3,0	8,90	do
	7—8	199	1,061	3,54	7,04	5,78	5,80	11,50	0,54	0,88	1,6		18°—21,5° C
		484			13,57			30,99			2,3		
10.2.	8—7	437	1,047	2,95	12,89	6,02	6,08	27,57	1.17	2,41	2,0	8,90	do
	7—8	147	1,057	1,91	2,82	5,42	5,51	8,10	0,22	0,63	2,8		15°—18° C
		584			15,71			34,73			2 3		
11.2.	8—7	229	1,050	3,08	7,05	3.17	3,21	7,26	0,64	0,66	1,0	3 Stunden	do
	7—8	170	1,053	3,66	6,22	4,74	4,78	8,06	0,48	0,62	1,3	8,93	18,5°—20,5° C
		399			13,27			15,32			1,2		
12.2.	8—7	333	1,045	1,90	6,33	4,50	4,78	15,98	0,57	1,45	2,5	8,87	do
	7–8	267	1,046	2,76	7,37	4,30	4,33	11,48	0,57	0,88	1,7		19,5°—21,5°
		600			13,70			27,46			2,0		
13.2.	8–7	430	1,042	1,90	8,17	3,76	3,79	16,17	0,74	1,47	2.0	8,90	do
	7–8	205	1,043	2,52	5,17	3,24	3,22	6,64	0,40	0,51	1,3		19°—21,5°
		635			13,34			22,81			1,5		
14.2.	8–7	352	1,042	1,68	5,74	4,72	4,80	16,61	0,52	1,51	2,9	8,88	do
	7–8	257	1,046	2,31	5,94	4,03	4.11	10,36	0,46	0,80	1,7		28°—21,5 C
		609			11,68			26,97			2,3		
15.2.	8–8	728	1,043	2,06	14,99	5,15		37,49	0,62	1,56	2,5	8,80	[1]
16.2.	8–8	548	1,048	1,93	10,76	6,42		35,18	0,45	1,46	3,3	8,80	[1]

1) Am 15. Juli wurde der Hund 1 Stunde lang gefesselt, und der aus der Fistel ausfließende Pankreassaft gesammelt.

Am 10. März wird das unter der Haut eingeheilte Pankreasstück entfernt. Es wiegt etwa 3 g, ist erheblich induriert, läßt auf dem Durchschnitt noch erhaltene Drüsenläppchen erkennen, jedoch mit viel derbem Bindegewebe durchsetzt. Noch an demselben Tage entleert der Hand einen Harn, der sehr viel Zucker enthält. Das Tier ist am nächsten Morgen munter, frißt 300 g Fleisch, erbricht indessen im Laufe des Tages wiederholt und stirbt am 4. Tage, als Todesursache findet sich ein Abszeß in der Operationswunde, der an der Durchtrittsstelle des Gefäßstiels in die Bauchhöhle durchgebrochen ist und hier eine diffuse eitrige Peritonitis erzeugt hat.

III. Ein 9 kg schwerer Hund wird am 25. Januar in gleicher Weise wie der vorige Hund operiert, indem der größte Teil der Bauchspeicheldrüse exstirpiert und nur ein kleines etwa 2 cm langes Stück vom processus uncinatus unter die Bauchhaut verlagert wird.

Die Bildung des Gefäßstieles für das zu verlagernde Drüsenstück macht gewisse Schwierigkeiten, weil abnormerweise das unterste Ende des processus uncinatus bei diesem Tiere nicht, wie gewöhnlich, durch eine größere, sondern durch zwei kleinere Arterien versorgt wird. Es muß eines von diesen beiden Gefäßen unterbunden werden, damit ein genügend beweglicher Stiel gebildet werden kann.

Trotzdem stellt sich nach dem glatten Verlauf der Wundheilung ein reichlicher Ausfluß von wirksamem klaren Pankreassaft aus dem in der Hautfistel eingeheilten Ausführungsgange des verlagerten Drüsenstückes ein. Dieser Sekretabfluß geht ungehindert während der ganzen Dauer der Beobachtung von statten und der Hund leckt eifrig den ausfließenden Saft auf. Die Menge des Sekretes betrug bei gleicher Nahrung wie in den vorigen Versuchen 3,5 ccm in der Stunde.

Die Operation ist um 2 Uhr mittags beendet. Im Laufe der folgenden Nacht entleert der Hund 180 ccm Harn, der 3,25 Proz. Zucker enthält.

Am 26. Januar 1 Uhr nachm.: 95 ccm Harn mit 1,51 Proz. Zucker
„ 26. „ 6 „ „ 103 „ „ „ 0,80 „ „
„ 27. „ 8 „ „ 215 „ „ „ 0,31 „ „

An den folgenden Tagen ist kein Zucker mehr im Harne nachzuweisen, obgleich der Hund am 27. Januar 200 g und dann täglich je 500 g Fleisch erhält.

Am 30. Januar stellt sich bei fortgesetzter ausschließlicher Fleischfütterung eine sehr beträchtliche Glykosurie ein, die gleichmäßig bestehen bleibt, und deren Verlauf aus Tabelle III ersichtlich ist.

Am 17. Februar wurde dem Hunde das unter die Haut verlagerte Drüsenstück entfernt. Die Zuckerausscheidung stieg sofort erheblich an. Über den weiteren Verlauf s. Vers. VII.

In diesem Versuche wurde auch der Einfluß der Umgebungstemperatur beachtet, indem die Temperaturen des Raumes, in dem das Tier sich aufhielt, an einem Maximal- und Minimalthermometer abgelesen wurden. Ein Einfluß in dem Sinne, wie ihn Lüthje beschrieben hat,[1]) war nicht wahrzunehmen. Bei der

1) S. Allard, dieses Archiv Bd. 59 1908.

niedrigen Temperatur am 8. Februar war sogar die Zuckerausscheidung noch etwas geringer, als bei der hohen Temperatur am folgenden Tage.

Sehr auffallend war aber folgendes: in der Nacht vom 8. zum 9. stieg die Temperatur in dem Raume infolge einer Unvorsichtigkeit bei der Regulierung des Heizapparates bis auf 50° C. Der Hund hatte bei dieser Temperatur mindestens eine Reihe von Stunden zugebracht und war am Morgen sichtlich erschöpft. Von diesem Augenblicke an stieg die Intensität der Glykosurie plötzlich erheblich an.

Der Einfluß der Muskelarbeit zeigt sich in beiden Perioden in eklatanter Weise in dem gleichen Sinne, wie in den vorigen Versuchen: die Glykosurie sinkt beträchtlich in den Arbeitsperioden, auch hier, wo nach der unvollständigen Pankreasexstirpation sich ein Diabetes entwickelt hat, den man als einen solchen schwerer Form bezeichnen mußte. Und zwar ist nicht nur die absolute Menge des an den Arbeitstagen ausgeschiedenen Zuckers geringer geworden, sondern auch an dem Quotienten D : N ist die Abnahme der Intensität des Diabetes unter dem Einfluß der Arbeit deutlich zu erkennen.

Während des ganzen Verlaufs dieses Versuches zeigt es sich übrigens, daß in der Regel die Zuckerausscheidung im Laufe der Tages merklich größer ist, als im Laufe der Nacht, während die Differenzen in der Stickstoffausscheidung nicht so deutlich sind. Offenbar handelt es sich hier um einen Einfluß der Nahrungszufuhr im Zusammenhang mit der schon von Minkowski hervorgehobenen und von anderen Autoren bestätigten Erscheinung, daß nach Zufuhr von Fleischnahrung die Steigerung der Zuckerausscheidung schneller zustande kommt, als die Steigerung der Stickstoffausscheidung.

Bemerkenswert ist die Verschiedenheit, die bei den beiden letzten Tieren sich in bezug auf die Intensität des Diabetes einerseits und in bezug auf das Verhalten der Drüsensekretion andererseits ergeben hat: Während bei Hund No. II das mangelhaft sezernierende Drüsenstück den Diabetes lange Zeit vollständig und später fast vollständig verhindert hat, trat bei Hund No. III ein Diabetes schwerer Form auf, obgleich sein Drüsenstück noch sehr viel Sekret zu liefern imstande war. Der relative Fermentgehalt beider Sekrete erwies sich zwar, sowohl was die proteolytische Kraft betrifft (nach der Methode von Groß[1]) ge-

1) Groß, dieses Archiv Bd. 58 S. 157 1908.

messen) wie in bezug auf die diastatischen Wirkungen (nach dem Verfahren von Wohlgemuth[1]) als annähernd gleich groß, aber die Menge des Sekretes war bei dem diabetischen Tier nicht weniger als siebenmal so groß, als bei dem nicht diabetischen. Es bieten somit diese Versuche eine weitere Bestätigung der von Minkowski und später auch von Hédon und anderen hervorgehobenen Unabhängigkeit der inneren Funktion des Pankreas von der äußeren Sekretion der Drüse.

B. Versuche mit vollständiger Entfernung der Bauchspeicheldrüse.

IV. Eine längere Versuchsreihe bei gleichmäßiger Ernährung konnte ich zunächst mit dem Hunde anstellen, an welchem Herr Prof. Minkowski die Totalexstirpation des Duodenums[2]) ausgeführt hatte. Dieses Tier, welchem mit dem Duodenum der größte Teil des Pankreas entfernt worden war, während nur ein kleines Stück vom Processus uncinatus in der Bauchhöhle zurückgelassen wurde, war 4 Wochen nach dieser Operation auch bei reichlicher Kohlehydratnahrung nicht diabetisch geworden. Am 25. November wurde ihm der zurückgelassene Drüsenrest exstirpiert. Er war stark geschrumpft und wog nur 3,5 g. Der Hund überstand auch diese Operation ohne alle Störungen. Am Nachmittag desselben Tages entleert er schon 90 ccm Harn mit 9,08 Proz. Zucker.

Am 26. November erhält der Hund nur Wasser, am 27. November 300 g mageres Pferdefleisch in 3 Portionen zu 100 g um 10, 1 und 7 Uhr.

Vom 28. November ab erhält er regelmäßig fünfmal täglich, um 8, 10, 1, 4 und 7 Uhr, je 100 g Fleisch und 100 ccm Wasser, die er gierig zu sich nimmt.

Der Urin wird in 3 Portionen, 8—1, 1—7 und 7—8 Uhr analysiert.

Am 28. November läuft der Hund eine Stunde am Nachmittag im Tretrad. Die Wunde hindert ihn noch offenbar am Laufen. Am 30. November und 2. Dezember läuft er in den Nachmittagsstunden je 2 Stunden mit großem Eifer. Am 4. Dezember ist er schon recht schwach geworden und läuft nur 1 1/2 Stunde ziemlich träge, ist danach sehr erschöpft.

Der Verlauf ist aus Tabelle IV zu ersehen.

In der Nacht vom 4. zum 5. Dezember stellt sich Diarrhoe ein. Der Nachtharn ist mit Kot verunreinigt und kann daher nicht untersucht werden. Der Hund verfällt nun rasch bei fortdauernden diarrhoischen Entleerungen und stirbt am 8. Dezember 1907. Eine am 6. Dezember aufgefangene Harnportion zeigt ein spezif. Gewicht von 1062 g und enthält 2,66 Proz. Stickstoff und 7,27 Proz. Zucker, entsprechend D : N = 2,7.

---

2) Wohlgemuth, Biochemische Zeitschrift Bd. 9 S. 1 1908.

1) Dieses Archiv Bd. 58 S. 281. 1908.

Tabelle IV.

Datum 1907		Urinmenge ccm	Spezif. Gewicht	Stickstoff %	Stickstoff Menge in g	Zucker Polar. %	Zucker n. Fehling %	Zucker Menge in g	pro Stund. in g Stickstoff	pro Stund. in g Zucker	N : D	Aceton- und Acetessigsäure	Arbeit Körper-Gewicht	Nahrung
25.11.	Operat. bis 8 morg.	148		1,54	2,27	9,00		13,32	0,12	0,70	5,8			
26.11.	8—8	376		2,20	8,27	4,69		17,62	0,33	0,70	2,1		8,48	Wasser
27.11.	8—8	395		2,93	11,59	8,10		32,02	0,50	1,43	2,8	?	8,39	← Fleisch 300 Wasser 400
28.11.	8—1	98	1,058	3,49	3,42	7,75	7,81	7,59	0,68	1,52	2,2			
	1—7	**142**	**1,048**	**1,99**	**2,82**	**5,82**	**5,81**	**8,26**	**0,47**	**1,38**	**2,9**	spur	1 Std.	
	7—7½	323	1,050	2,25	7,27	5,88	5,92	18,99	0,64	1,52	2,7		8,39	
		563			**13,51**			**34,84**			**2,6**			
29.11.	7½—1	150	1,054	2,81	4,21	6,54	6,50	9,81	0,77	1,78	2,3			
	1—7	152	1,052	2,88	4,38	7,22	7,36	10,97	0,73	1,83	2,5		8,33	
	7—8	393	1,048	2,50	9,82	5,50	5,49	21,61	0,77	1,66	2,2			
		693			18,41			42,39			2,3			
30.11.	8—1	**91**	**1,055**	**2,23**	**2,03**	**7,91**	**8,01**	**7,20**	**0,41**	**1,44**	**3,6**		2 Std.	
	1—7	178	1,057	2,53	4,50	7,06	7,12	12,57	0,75	2,10	2,8			
	7—8	360	1,051	2,51	9,04	5,88	6,03	21,17	0,69	1,63	2,3		8,23	
		629			**15,57**			**40,94**			**2,6**			
1.12.	8—1	137	1,056	2,47	3,38	6,87	6,85	9,41	0,67	1,88	2,8	stark		Pferdefleisch 500 g Wasser 500 ccm
	1—7	155	1,055	2,66	4,13	7,13	7,16	11,16	0,69	1,86	2,7	„		
	7—8	429	1,043	2,22	9,51	5,87	5,92	25,20	0,73	1,94	2,6	„	8,23	
		721			17,02			45,77			2,7			
2.12.	8—1	**99**	**1,055**	**2,16**	**2,14**	**7,12**		**7,05**	**0,43**	**1,41**	**3,3**	„	2 Std.	
	1—7	226	1,052	2,31	5,22	7,38		16,68	0,87	2,78	3,2	„		
	7—8	333	1,046	2,51	8,56	5,69		18,80	0,66	1,45	2,2	„	8,13	
		658			**15,92**			**42,53**			**2,7**			
3.12.	8—1	121	1,044	1,98	2,39	5,40	5,37	6,54	0,48	1,31	2,7	„		
	1—7	179	1,054	2,61	4,67	6,82	7,20	12,21	0,78	2,03	2,6	„		
	7—7½	245	1,055	3,07	7,52	6,37	6,56	15,60	0,60	1,25	2,1	„	7,93	
		545			14,58			34,35			2,4			
4.12	7½—1	**120**	**1,044**	**1,80**	**2,16**	**6,05**	**6,36**	**7,26**	**0,42**	**1,32**	**3,4**	„	1½ St.	
	1—7	155	1,056	2,62	4,06	7,10	7,22	11,01	0,70	1,83	2,7	„		
	7—8	Urin ist durch Diarrhoe verunreinigt.											7,84	

Bemerkenswert ist, daß der Harn dieses Hundes vom 27. Dezember an eine deutliche Eisenchloridreaktion zeigte, die von Tag zu Tag stärker wurde.

Sehen wir von der ersten Harnportion ab, an welcher, wie oft nach der Totalexstirpation, wahrscheinlich durch plötzliche Mobilisierung des Kohlehydratvorrats ein ungewöhnlich hoher Quotient D : N sich ergab und dem folgenden Tage, an welchem dieser Quotient offenbar unter dem Einfluß des Hungerzustandes besonders niedrig war, so blieb in diesen Versuchen die Intensität des Diabetes in der ganzen Versuchszeit ziemlich konstant und entsprach ungefähr der maximalen Höhe des Pankreasdiabetes.

Wir sehen nun hier, wie in den Arbeitsperioden, die in einer Stunde ausgeschiedene Zuckermenge einigemale etwas niedriger ist, als in der entsprechenden Tagesstunde eines Ruhetages. Doch findet sich auch einmal, am 3. und 4. XII. die gleiche absolute Zuckermenge in der Arbeitsperiode und in der Ruheperiode. Zudem entspricht dem geringeren Werte der Zuckerausscheidung während der Arbeit eine noch stärker verminderte Stickstoffausscheidung, so daß der Quotient D:N in der Arbeitsperiode sogar regelmäßig höher ist, als in der Ruhe. Er erreicht dabei sogar eine Höhe, die über den maximalen Wert von 2,8 — 3,0 hinausgeht, er steigt bis 3,3 — 3,4 — 3,6. In dem auf die Arbeitsperiode unmittelbar folgenden Zeitabschnitt sehen wir mehrmals, so am 30. XI. und 2. XII von 1—7 Uhr, wie bei sinkendem Quotienten die absolute Zuckermenge beträchtlich höher als in den entsprechenden Zeiten der Ruhetage ist; im Nachtharn folgt dann in diesen Fällen ein stärkeres Abfallen der Zuckerwerte. Offenbar spielen hier Verschiebungen in der Ausscheidungsgeschwindigkeit eine Rolle, die möglicherweise mit der Einwirkung der Körperbewegung auf die Nahrungsresorption, den Eiweißzerfall im Organismus, die Wasserausscheidung in der Lunge oder das Verhalten der Blutzirkulation im Zusammenhang stehen. Betrachten wir die in 24 Stunden ausgeschiedenen Mengen, so zeigt sich, daß wesentliche Differenzen zwischen den Ruhe- und Arbeitstagen überhaupt nicht vorhanden sind. Auch dabei sehen wir häufig, das der geringen Verminderung der Zuckerausscheidung an einzelnen Arbeitstagen ein noch etwas stärkeres Sinken der Stickstoffausscheidung entspricht, so daß an den Arbeitstagen der Durchschnittswert für D:N eher etwas höher ist als an den Ruhetagen. Im ganzen sind die Differenzen jedenfalls nicht einmal so groß, wie sie auch sonst bei pankreaslosen Tieren, selbst unter vollkommen gleichartigen Bedingungen gefunden werden.

Von einem solchen Einfluß der Muskelarbeit, wie wir ihn bei den Tieren mit unvollständiger Pankreasexstirpation gefunden hatten, konnte hier sicher nicht die Rede sein.

Daß nicht etwa das Fehlen des Duodenums das abweichende Ergebnis dieses Versuches bedingt hatte, geht schon daraus hervor, daß die Intensität des Diabetes sich hier ganz in den Grenzen bewegte, wie sie sonst auch nach der Totalexstirpation des Pankreas gefunden werden [1]). Zudem aber ergaben andere Versuche mit voll-

1) Dieser Umstand spricht auch gegen einen wesentlichen Einfluß des von Pflüger angenommenen „nervösen Zentralorgans" in den Wandungen des Duodenums auf die Intensität des Pankreasdiabetes.

ständiger Pankreasexstirpation, in denen das Duodenum unversehrt war, Resultate, die mit denen des soeben beschriebenen Versuches durchaus in Einklang stehen. Leider gelang es mir nicht bei diesen Versuchen an totalexstirpierten Hunden immer eine gleichmäßige Nahrungszufuhr durchzuführen, und so war ich genötigt, die meisten dieser Versuche an Hungertieren anzustellen, bei denen die Intensität des Diabetes nicht lange auf der maximalen Höhe blieb. Immerhin lassen die Ergebnisse aller dieser Versuche keinen Zweifel, daß der Einfluß der Muskelarbeit nach der Totalexstirpation des Pankreas nicht der gleiche ist, wie nach unvollständiger Ausschaltung der Drüse.

Eine einigermaßen gleichmäßige Ernährung über eine Reihe von Tagen gelang mir noch in folgenden beiden Versuchen:

V. Einer 8,5 kg schweren Hündin wird am 20.VII. die Bauchspeicheldrüse in einer Sitzung vollständig entfernt. Das Tier übersteht den Eingriff gut, und die Wundheilung verläuft ganz glatt, abgesehen von einer geringfügigen Eiterung an einem Stichkanal der Hautwunde. Das Tier bleibt während der ganzen Versuchsperiode ganz munter und gefräßig.

Am 21.VII. nachm. 5 Uhr entleert es
330 ccm Harn mit 2,32 Proz. Stickstoff und 6,31 Proz. Zucker (D:N = 2.7)
Bis 22.VII. nachm. 1 Uhr
258 ccm Harn mit 1,14 Proz. Stickstoff und 2,35 Proz. Zucker (D:N = 2,1).
Am Nachmittag desselben Tages erhält die Hündin 60 g Fleisch.
Bis zum 23.VII. 8 Uhr vorm. werden entleert
210 ccm Harn mit 1,25 Proz. Stickstoff und 2,34 Proz. Zucker (D:N = 1,8).

In dieser Harnportion ergab die Legalsche Acetonreaktion ein positives Resultat, während die Eisenchloridreaktion negativ ausfiel. In den nächsten Tagen trat aber auch eine von Tag zu Tag stärker werdende Eisenchloridreaktion auf.

Vom 23.VII. ab erhält das Tier täglich 150 g Fleisch und 300 ccm Wasser, auf 3 Portionen verteilt (um 8, um 1 und um 7 Uhr).

Am 25.VII läuft es drei Stunden im Tretrad ($8^1/_2$—9, 10—$10^1/_2$, $11^1/_2$—12, 1—$1^1/_2$, 3—$3^1/_2$ und 5—$5^1/_2$ Uhr).

Vom 27.VII. an wird die Hündin für andere Versuchszwecke verwendet.

Der Verlauf ist aus Tabelle Nr. V zu ersehen.

In diesem Versuch verlief in der viertägigen Versuchsperiode sowohl die Zucker- wie die Stickstoffausscheidung sehr gleichmäßig. In den 24stündigen Mengen kommt ein Einfluß der Arbeit kaum zum Ausdruck; doch finden wir neben einer geringen Verminderung der Stickstoffausfuhr eine leichte Steigerung der Zuckerausscheidung so daß der Quotient D:N am Arbeitstage etwas höher ist, als an den Ruhetagen. Sehr viel deutlicher tritt aber die Erhöhung dieses Quotienten in der 12stündigen Arbeitsperiode hervor, wo er bis auf

Tabelle V.

Datum 1908		Urinmenge ccm	spezif. Gewicht	Stickstoff %	Stickstoff Menge in g	Zucker d-Dreh. %	Zucker l-Dreh. %	Zucker Menge in g	Menge pro Std. Stickstoff	Menge pro Std. Zucker	D : N	Eisenchloridu. Aceton-Reakt.	Arbeit Körper-Gewicht	Nahrung
	8—7	120	1,057	2,58	3,09	6,88	0,36	8,25	0,28	0,75	2,7			
23.7.	7—8	267	1,030	1,35	3,60	2,79	0,27	7,45	0,28	0,57	2,1		7,50	
		387			**6,69**			**15,70**			**2,3**			
	8—7	222	1,030	1,33	2,95	2,91	0,61	6,46	0,27	0,59	2,2	stark		
24.7.	7—8	188	1,040	1,87	3,52	3,97	0,75	7,46	0,27	0,57	2,1	stark	7,44	
		410			**6.47**			**13,92**			**2,1**			
	8—7	**151**	1,044	1,59	2,40	**5,60**	**0,68**	**8,45**	**0,22**	**0,77**	**3,5**	stark	3 Std.	Pferdefleisch 150 g
25.7.	7—8	255	1,030	1,51	3,85	2,77	0,68	7.06	0,30	0,54	1,8	„	7,22	Wasser 300 ccm
		406			**6,25**			**15,51**			**2,5**			
	8—7	162	1,046	2,05	3,33	4,74	0,62	7,68	0,30	0,70	2,3	„		
26.7.	7—8	155	1,042	2,19	3,40	4,52	0,50	7,00	0,26	0,54	2,1	„		
		317			**6,73**			**14,68**			**2.2**			

3,5 steigt. Wir finden hier in der Arbeitsperiode den höchsten Stundenwert für den Zucker und den niedrigsten Stundenwert für den Stickstoff.

VI. Einem 12 kg schweren Pudel wird am 19.V. das Pankreas in einer Sitzung vollständig entfernt. Das Tier übersteht den Eingriff zunächst ganz gut und entleert am 20.V. vrm. 10 Uhr 243 ccm Harn mit 2,85 Proz. Stickstoff und 5,28 Proz. Zucker; D : N = 1,9. An diesem Tage erhält der Hund nur 330 ccm Wasser, vom 21.V. ab täglich 150 g Fleisch auf 3 Portionen verteilt, um 8, um 1 und um 7 Uhr.

Am 22.V. 08 ist der Hund nicht munter, es hat sich ein Abszeß gebildet, der eröffnet wird, danach erholt sich das Tier.

Am 23.V. und am 25.V. läuft der Hund je 2 Stunden im Tretrad (von 8—8½, 10—10½, 1—1½, 3—3½).

Das Weitere ergibt die Tabelle VI.

Am 26.V. stellt sich nachmittags Erbrechen ein und der Hund ist für die Versuche nicht mehr brauchbar; er lebt noch bis zum 29.V.

In den letzten Tagen vor dem Tode tritt im Harne dieses Hundes eine deutliche Eisenchloridreaktion auf.

Betrachtet man zunächst die 24 stündige Zuckermenge, so könnte es scheinen, als ob hier unter dem Einfluß der Muskelarbeit eine Verminderung der Zuckerausscheidung zustande gekommen wäre. Doch ist diese gerade in der Arbeitsperiode nicht sehr erheblich. Zudem sehen wir, wie jedesmal dem Absinken des Zuckerwertes eine verhältnismäßig noch stärkere Verminderung der Stickstoffmenge entspricht. Der Quotient D : N, der vom 4. Tage nach der Operation an eine Tendenz zum Sinken zeigt, steigt dementsprechend jedesmal in der Arbeitsperiode wieder bis zu

Tabelle VI.

Datum 1907		Urinmenge ccm	specif. Gewicht	Stickstoff %	Stickstoff Menge in gr	Zucker Polarim. %	Zucker Menge in gr	pro Stund. Stickstoff	pro Stund. Zucker	N-D	Aceton-Acetessigsäure	Arbeit Körper-Gewicht	Nahrung
20.5.	10-11	321		2,73	8,76	8,08	25,94	0,35	1,04	2,9			Wasser 300 ccm
21.5.	11-8	364	1,057	2,28	8,30	6,92	25,19	0,39	1,20	3,0			
	8-7	470	1,047			6,55	30,78		2,80		?		
22.5.	7-8	282	1,054	2,66	7,50	6,26	17,65	0,58	1,36	2,4	?	10,08	
		652					48,44						
	8-7	290	1,062	2,54	7,37	7,58	21,98	0,67	2,00	3,0	+	2 Stund.	
23.5.	7-8	153	1,057	2,76	4,22	6,05	9,25	0,32	0,71	2,2	+		
		443			11,59		31,23			2,7		9,85	Pferdefleisch 150 Wasser 400 ccm
	8-7	440	1,050	2,27	9,99	5,48	24,11	0,91	2,19	2,4	stark		
24.5.	7-8	207	1,057	2,87	5,94	6,64	13,74	0,46	1,06	2,3	„	9,35	
		647			15,93		37,85			2,4			
	8-7	330	1,059	2,09	6,90	6,06	19,99	0,63	1,82	2,9	„	2 Stund.	
25.5.	7-8	160	1,058	2,63	4,21	5,94	9,50	0,32	0,73	2,3	„		
		490			11,11		29,49			2,6		9,10	
	8-7	230	1,060	2,57	8,91	4,26	9,66	0,54	0,88	1,6	+	8,75	
5.		Urin mit erbrochener Masse verunreinigt.											

der Höhe von 2,9 — 3,0 an, und auch die Stundenwerte der ausgeschiedenen Zuckermengen weichen nur wenig von dem entsprechenden Werte an dem Ruhetag ab. An dem auf den letzten Tag folgenden Ruhetag sinken sie sogar viel stärker ab.

Sehr deutlich zeigt sich ein Ansteigen der Zuckerausscheidung unter dem Einfluß der Muskelarbeit in dem nächsten Versuche, zu welchem derselbe Hund gedient hat, an dem Versuch II angestellt worden war:

VII. Am 17.II. wird diesem Hunde das unter der Bauchhaut eingeheilte Pankreasstück durch eine extraperitoneale Operation entfernt. Das Tier übersteht die Operation ganz gut und die Intensität des Diabetes stellt sich sofort auf die maximale Höhe ein. Am nächsten Tage verzehrt der Hund ganz gierig seine 500 g Fleisch.

An den folgenden beiden Tagen frißt er jedoch nur 100 g Fleisch und diese nicht zu der regelmäßigen Zeit, infolgedessen erhält er vom 21.II. an keine Nahrung, sondern nur 500 ccm Wasser täglich.

Am 22.II. läuft der Hund vormittags 1½ Stunde im Tretrad.

Den Verlauf gibt Tabelle VII wieder.

Der Hund, der nach der Exstirpation des Pankreasrestes ganz rapide abmagert und schon durch den vorher aufgetretenen Diabetes sehr mitgenommen war, wird nach der einmaligen Anstrengung so schwach, daß er zu keinem weiteren Versuch mehr verwendet werden kann. Nach dem am 25.II. eingetretenen Tode ergibt die Sektion, daß im

Tabelle VII.

Datum 1908		Urin-Menge ccm	spez. Gewicht	Stickstoff %	Stickstoff Menge in g	Zucker R.-Dreh. %	Zucker L.-Dreh. %	Zucker Fehling %	Zucker Menge in gr	pr. Std. i. g Stickstoff	pr. Std. i. g Zucker	N:D	Aceton u. Acetonessigs	Arb. Körpergewicht	Nahrung
17.2.	bis 8 morg	234		2,60	6,09	8,19			19,17	0,32	1,01	3,1		8,70	Fleisch 100 Pferdefl. 500 Wasser 500
18.2.	8—8	975		1,64	15,95	4,54			44,24	0,66	1,84	2,9	+ stark	8,40	
19.2.	1—8	238	1,055	2,65	6,31	4,45	0,37	4,82	11,47	0,33	0,60	1,9	„	7,90	
20.2.	8—8	530			10,66				22,73	0,44	0,95	2,1	„	7,60	
	8—1	67	1,055	2,61	1,75	4,56	0,15	4,78	3,15	0,35	0,63	1,8	„		
21,2.	1—7	90	1,053	2,51	2,26	4,66	0, 5	4,94	4,42	0,38	0,74	2,0	„	7,50	
	7—8	219	1,045	1,83	4,02	3,68	0,18	4,01	8.45	0,31	0.65	2,1	„		
		376			8,03				16,02						
	8—1	125	1,032	1.34	1.67	4.29	0,11	4,38	5.50	0,33	1,10	3,3	„	1½	Wasser 500 ccm
22.2.	1—7	252	1,024	0,91	2,29	2,21	0,12	2,46	5,87	0,38	0,98	2,6	„	Std.	
	7—8	200	1,033	1,69	3,37	3,59	0,24	3,92	7.66	0.26	0,59	2,3	„	7,20	
		577			7,33				19 03			2,6			
	8—1	127	1,035	1.60	2,03	3.53	0,21	3,82	4,75	0,41	0,95	2,3	„		
23.2.	1—7	122	1,031	1,49	1,82	3.58	0,26	4,01	4,68	0.30	0,78	2,5	„	7,03	
	7—8	244	1,030	1,27	3,11	2,70	0,13	3,02	6.90	0,24	0,53	2,2	„		
		493			6,96				16,33						

Peritoneum keine Eiterung vorhanden war. Vom Pankreas keine Spur. Das Unterhautfettgewebe fast vollständig geschwunden.

Wir sehen wie zunächst in der Ruhe unter dem Einfluß der unzureichenden Nahrung die absolute Zuckermenge sowohl, wie der Quotient D:N bis auf 2,0 sinkt. An dem Arbeitstage steigt dann sowohl die absolute Zuckermenge, wie der Quotient D:N deutlich an. Besonders deutlich ist das Ansteigen der Arbeitsperiode von 8—1 Uhr. Hier erreicht der Quotient D:N, trotz des Hungerzustandes, vorübergehend den ungewöhnlich hohen Wert von 3,3. Der Durchschnittswert der ganzen Tagesmenge übersteigt aber nicht 2,6.

In ganz ähnlicher Weise, wie in dem letzten Versuche, in einem Ansteigen sowohl der absoluten stündlichen Zuckermenge, wie in einer Erhöhung des infolge des Hungerzustandes und der komplizierenden Wundeiterung gesunkenen Quotienten D:N, zeigte sich der Einfluß der Muskelarbeit auch in dem folgenden Versuche:

VIII. Es handelt sich um einen kleinen 6½ kg schweren Hund, dem am 13.X. das Pankreas in einer Sitzung vollständig entfernt wurde.

Das Tier hatte vor der Operation 2 Tage gehungert.

Bis zum 14. X. morgens entleert es 291 ccm Harn mit 8,2 g Stickstoffund 10,7 g Zucker.

Am 14.X. erhält der Hund 100 g Pferdefleisch und entleert bis zum folgenden Tage 261 ccm Harn mit 6,4 g N und 15,2 g Zucker.

In den nächsten Tagen bildet sich ein Abszeß in der Bauchhaut, das Tier erbricht, so daß der in den Käfig entleerte Harn verunreinigt wird. Auch verweigert der Hund die Fleischnahrung, ist jedoch ganz munter, befreit sich einmal aus dem Käfig und verzehrt mit großer Gier eine ihm zufällig erreichbare gekochte Kartoffel. Es wird so unmöglich, wie ursprünglich beabsichtigt, an diesem Tiere eine längere Versuchsreihe bei gleichmäßiger Ernährung durchzuführen, doch gelingt es bei dem Tiere zwei Versuche in der Weise durchzuführen, daß der Hund an je einem Hungertage nachmittags 1½ Stunde im Tretrad läuft; während der Urin in 3 Portionen — vom Vormittag, vom Nachmittag und von der Nacht — getrennt untersucht wird.

Das Ergebnis ist aus Tabelle VIII ersichtlich.

Tabelle VIII.

Datum 1907		Urinmenge ccm	spezif. Gewicht	Stickstoff %	Stickstoff Menge in g	Zucker R.-Drch. %	Zucker L.-Drch. %	Zucker nach Fehling %	Zucker Menge in g	pro Stund in g Stickstoff	pro Stund in g Zucker	N : D	Aceton- und Acetessigsäure	Arbeit Körpr.-Gewicht	Nahrung
17.10.	8—1	50	1,036	1,30	0,65	1,38	0,52	2,00	0,95	0,13	0,19	1,5			
	1—7	37	1,045	1,46	0,54	4,98	?	5,21	1,82	0,09	0,30	3,3	schw.	1½ St	
	7—8	46	1,049	2,14	0,98	2,03	0,32	2,54	1,05	0,08	0,08	1,0		5,50	Wass. 200
		133			2,17				3,85						
20.10.	8—1	27	1,052	1,76	0,47	2,27			0,61	0,09	0,12	1,3			
	1—7	39	1,049	1,20	0,48	5,20			2,03	0,06	0,34	4,3		1½ St.	
	7—8	65	1,036	2,12	1,38	1,73			1,12	0,11	0,09	0,8		5,03	Wass. 200
		131			2,32				3,76						

Der Hund lebt noch bis zum 2.XI. — im ganzen 19 Tage —, ist jedoch nicht mehr imstande, das Tretrad zu bewegen und wird zu anderen Versuchszwecken verwendet.

Auch bei diesem Hunde war übrigens vom dritten Tage nach der Operation ab eine starke Eisenchloridreaktion nachweisbar.

Das ungewöhnlich starke Ansteigen des Quotienten D:N erklärt sich hier zum Teil offenbar dadurch, daß wie in den meisten der hier wiedergegebenen Versuche die Stickstoffausscheidung in der Arbeitsperiode geringer wurde. Doch sind die Steigerungen der absoluten Werte der stündlichen Zuckermengen in der Arbeitsperiode so erheblich, daß die schon mehrfach erwähnte zeitliche Verschiedenheit in der Ausscheidung des Zuckers und des Stickstoffs zur Erklärung der gefundenen Differenzen nicht ausreichend ist. Es scheint vielmehr, daß eine Erhöhung der im ganzen bei diesem Tiere darniederliegenden Zuckerbildung unter dem Einflusse der Muskelarbeit zustande gekommen war.

Überblickt man die gesamten Ergebnisse der hier mitgeteilten Versuche, so zeigt es sich, daß die Größe der Zuckerausscheidung im Harne bei den pankreaslosen Hunden von mannigfachen komplizierten Verhältnissen abhängig ist, so daß für eine sichere Entscheidung der hier aufgeworfenen Fragen noch umfangreichere und genauere Untersuchungen wünschenswert wären, die nicht nur den gesamten Energiebedarf, sondern auch alle Energiequellen des Organismus in Rechnung zu setzen gestatteten, die den Stoffbestand des Organismus nicht minder, wie seinen respiratorischen Gaswechsel und seinen Wärmehaushalt berücksichtigen. Derartige Anforderungen würden aber die ohnehin schon komplizierten Versuchsbedingungen so schwierig gestalten und so viele neue Fehlerquellen eröffnen, daß sie kaum durchführbar erscheinen.

Andererseits gestatten auch die hier gewonnenen Resultate bei sorgfältiger Betrachtung der besonderen Verhältnisse des Einzelfalles gewisse Schlußfolgerungen, die sich, wie folgt, zusammenfassen lassen:

1. Nach unvollständiger Exstirpation des Pankreas hat Muskelarbeit regelmäßig eine Verminderung der Glykosurie zur Folge, die nicht nur bei den leichten Formen der alimentären Glykosurie e saccharo und ex amylo, sondern auch in den Fällen zutage tritt, in welchen schon bei reiner Fleischnahrung mehr oder weniger erhebliche Zuckermengen im Harn ausgeschieden werden. Diese Verminderung betrifft nicht nur die absoluten Mengen des ausgeschiedenen Zuckers, sondern auch die Größe des Quotienten D:N.

2. Nach vollständiger Entfernung des Pankreas läßt sich die Intensität des Diabetes nicht durch Mehrarbeit der Muskeln verringern. Steht die Intensität des Diabetes in diesen Fällen noch auf der vollen Höhe, dann ist ein sicherer Einfluß der Muskelarbeit auf die Gesamtmenge der in 24 Stunden ausgeschiedenen Zuckermenge überhaupt nicht mehr wahrnehmbar. In kürzeren Perioden ergaben sich Schwankungen in der Ausscheidungsgeschwindigkeit, doch stets nur in der Weise, daß in der Arbeitsperiode der Quotient D:N ansteigt.

3) Ist nach vollständiger Pankreasexstirpation aus irgend einem Grunde, infolge langdauernden Hungers, infolge von Wundeiterungen usw. die an dem Quotienten D:N erkennbare Intensität des Diabetes bereits gesunken, so bewirkt die Muskelarbeit stets ein Ansteigen des Quotienten, vorübergehend selbst bis über die Grenze, die beim Pankreasdiabetes als die maximale angesehen wird. Dieses Ansteigen kommt zum Teil dadurch zustande,

daß die Stickstoffausscheidung bei der Arbeit sinkt, zum Teil aber auch durch eine Steigerung der absoluten Zuckermenge.

Aus diesen Befunden darf man wohl den Schluß ziehen, daß eine Steigerung des Zuckerverbrauchs bei der Muskelarbeit nur möglich ist, wenn noch funktionierendes Pankreasgewebe im Organismus vorhanden ist. Fehlt das Pankreas vollständig, dann kann der Zucker auch nicht zur Deckung eines erhöhten Energiebedarfs verwendet werden. Vielmehr bewirkt der erhöhte Energiebedarf in solchen Fällen höchstens eine Steigerung der Zuckerbildung, namentlich dann, wenn aus irgend einem Grunde die Zuckerbildung im Organismus vorher beeinträchtigt war. Der in vermehrter Menge gebildete Zucker kann aber ohne Mitwirkung des Pankreas nicht verbraucht werden, und so kann hier die Muskelarbeit schließlich sogar eine Steigerung der Glykosurie zur Folge haben.

XXVII.

Aus der medizinischen Klinik in Heidelberg.
(Geheimrat Prof. Dr. Krehl.)

Untersuchungen über die Blutmenge bei Anämien.

Von
Dr. P. Morawitz u. Dr. R. Siebeck.

(Mit 2 Kurven.)

Die Lehre von der Plethora und Oligämie hat im Laufe der letzten Jahrzehnte mannigfache Wandlungen erfahren. Während man bis auf Cohnheim[1]) und die bekannten, unter C. Ludwigs Leitung entstandenen Untersuchungen von Worm-Müller[2]), Lesser[3]) u. a. ganz allgemein angenommen hatte, daß Vermehrung und Verminderung der Gesamtblutmenge ungemein häufig sich finden, war man später wieder mehr zu der Annahme geneigt, daß Plethora und Oligämie keine irgend erhebliche Rolle in der Pathologie spielen. Erst in neuerer Zeit hat sich hier wiederum ein Umschwung vollzogen, besonders auf Grund der Erfahrungen am Sektiontische. v. Recklinghausen[4]), Bollinger[5]), in neuester Zeit Westenhöffer[6]) machen darauf aufmerksam, daß man nicht selten bei Sektionen den Eindruck gewinnt, dass gewisse Menschen besonders plethorisch, andere wieder oligämisch sind. Stärkere Oligämie trifft man besonders bei schweren Anämien und zehrenden Krankheiten, wie Phthise und Carcinom, worauf Grawitz[7]) hingewiesen hat.

Es ist verständlich, daß diese Erfahrungen der pathologischen Anatomie bei Physiologen und Klinikern wieder den Wunsch erweckt haben eine einfache Methode zur Bestimmung der Gesamtblutmenge zu besitzen. Von verschiedenen Seiten ist dieses Problem in neuester

1) Cohnheim. Allgem. Pathologie 1877, Bd. I, Kap. 7.
2) Worm-Müller. Verhandl. d. Sächs. Gesellsch. d. Wiss. 1873, S. 573.
3) Lesser. Ebendort 1874, S. 153.
4) v. Recklinghausen. Allgem. Pathologie, S. 176.
5) v. Bollinger. Münch. med. Wchschrft. 1886, Nr. 5.
6) Westenhöffer. Dtsche. Med. Wchschrft. 1907, Nr. 36.
7) Grawitz. Dtsche. Med. Wchschrft 1893, S. 1347.

Zeit in Angriff genommen worden. Indem wir betreffs detaillierter Angaben auf eine frühere Arbeit des einen von uns verweisen [1]), sei hier nur hervorgehoben, daß zur Zeit besonders zwei Methoden weiter ausgebildet sind und häufiger angewendet werden. Die eine dieser Methoden ist die von Kottmann [2]) und Plesch [3]) modifizierte Valentinsche Injektionsmethode [4]), die sich auf den Untersuchungen von Cohnstein und Zuntz [5]) über den Austritt isosmotischer Lösungen aus der Blutbahn aufbaut. Die andere Methode gründet sich auf die Angaben von Gréhant und Quinquaud [6]) über den Nachweis von Kohlenoxyd im Blute. In eine auch für Untersuchungen am Menschen brauchbare Form ist diese Methode durch Haldane und L. Smith [7]) gebracht worden. Diese Autoren lassen den Patienten eine bekannte Menge Kohlenoxyd inhalieren, eine Menge, die etwa ausreicht eine 1/4 Sättigung des Hämoglobins mit CO herbeizuführen. Nach einigen Minuten wird dem Patienten eine geringe Menge Blut entnommen und der CO-Gehalt des Blutes kolorimetrisch bestimmt. Da man den Hämoglobingehalt in der Volumeneinheit und die Menge des eingeatmeten Kohlenoxyds kennt, kann man daraus die Gesamthämoglobinmenge berechnen. Voraussetzung ist, daß keine irgend erheblichen Mengen von CO während der Dauer des Versuches das Blut verlassen. Die Haldane-Smithsche Methode ist mehrfach modifiziert worden. Speziell halten Zuntz und Plesch [8]) im Gegensatz zu Oerum [9]) die kolorimetrische Bestimmung des CO-Hämoglobins nicht für genügend exakt und empfehlen das Kohlenoxyd aus dem Blute auszutreiben und durch Verbrennungsanalyse zu bestimmen.

Auf eine Kritik der beiden Methoden können wir hier nicht eingehen. Das bisher vorliegende Material reicht dazu nicht aus. Als wesentlichstes Resultat geht aus den Untersuchungen von Lorrain Smith [10]) und Plesch [11]) eine Vermehrung der Gesamtblutmenge bei Chlorose hervor. Auch 2 Fälle von Oerum sprechen in diesem Sinne. Immer-

1) Morawitz. Volkmannsche Sammlung, klin. Vorträge 1907, Nr. 462.
2) Kottmann. Arch. exper. Pathol. u. Pharm. 1906, Bd. 54, S. 356.
3) Plesch. Ztschrft. Klin. Med. 1907, Bd. 63, S. 472.
4) Valentin. zit. n. Rollett in Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. 4.
5) Cohnstein u. Zuntz. Pflügers Arch. 42, 303, 1888.
6) Gréhant u. Quinquaud. C. r. Acad. d. Sc. 94, 1450.
7) Haldane u. Smith. Journ. of Physiol. 25, 331, 1900.
8) Zuntz u. Plesch. Biochem. Zeitschrift, Bd. 11, S. 47, 1908.
9) Oerum. D. Arch. f. klin. Med., Bd. 93, S. 356, 1908.
10) Lorrain Smith. Transact. of the pathol. Soc. of London. 1900, II 311.
11) Plesch. 24. Kongreß für innere Med. 1907.

hin müßten noch mehr Beobachtungen gesammelt werden, ehe man daran weittragende theoretische Erörtungen anknüpft. Uns erscheint es nicht sehr wahrscheinlich, daß bei schweren Chlorosen eine Vermehrung der Blutmenge auf das dreifache des normalen Bestandes vorkommt, wie sich das in den Tabellen von Lorrain Smith findet. Eine gewisse Zurückhaltung im Urteil über die Leistungsfähigkeit der CO-Methode scheint uns umsomehr geboten, als Kottmann mit seiner Injektionsmethode beim gesunden Menschen erheblich höhere Werte für die Gesamtblutmenge erzielt hat, als man sie mit der CO-Methode findet. Ob die Ursache der sehr bedeutenden Differenz (nach Kottmann $^1/_{13}$, mit der CO-Methode $^1/_{20}$ des Körpergewichts) in der quantitativen Bestimmung der roten Blutkörperchen mit dem Hämatokriten liegt, wie Oerum vermutet, wäre erst zu untersuchen. In 2 Fällen perniciöser Anaemie hat Kottmann eine erhebliche Verminderung der Gesamtblutmenge gefunden, was jedenfalls den Erfahrungen der pathologischen Anatomen besser entspricht, als die bisher allerdings spärlichen Befunde mit der CO-Methode. Oerum rechnet zwar die „toxischen" Anämien zu den Anämien mit verminderter Blutmenge. In dem einzigen von ihm untersuchten Falle war die mit der CO-Methode bestimmte Blutmenge aber normal. Die von Lorrain Smith mitgeteilten Zahlen zeigen sehr starke Schwankungen.

Das Urteil über die Leistungsfähigkeit der beiden Methoden kann also noch nicht als geklärt angesehen werden. Weitere Untersuchungen sind daher sehr erwünscht, wenn wir uns auch kaum dem Gedanken verschließen können, daß keine der beiden Methoden je in größerem Umfange an Kliniken wird angewendet werden können. Die intravenösen Kochsalzinfusionen, die an sich schon bei Anämien mit schwachen Hautvenen und reichlichem Fettpolster recht schwierig ausführbar sind, erzeugen häufig Fieber. Die CO-Methode scheint bisher noch nie zu einer Katastrophe geführt zu haben. Immerhin dürften sich aber nicht viele Aerzte zu ihrer Anwendung entschließen.

Wenn außerdem Zuntz und Plesch die kolorimetrische Bestimmung des CO als zu ungenau verlaßen und durch die gasanalytische ersetzt haben, so folgt daraus, daß die Methode nur in den Händen sehr erfahrener Untersucher brauchbare Werte geben kann.

Vor etwa einem Jahre hat der eine von uns eine einfache Methode mitgeteilt, die brauchbare Vergleichswerte für die Gesamtblutmenge zu liefern scheint [1]). Die Methode basiert auf der plethysmographischen

1) Morawitz. l.c.

Bestimmung der im Arm der Versuchsperson vorhandenen Blutmenge. Der Arm wird genau eine Minute senkrecht erhoben, wodurch der größte — und wie Versuche ergeben haben — ein stets annähernd gleicher Teil der im Arm vorhandenen Blutmenge abfließt. Dann wird der Arm unterhalb des Schultergelenks durch einen Kautschukschlauch von der Zikulation abgeschlossen. Er sieht leichenblaß aus, nur die Hautvenen sind etwas gefüllt. Die Oeffnung des Schlauches geschieht, wenn der Arm in einem mit Wasser von 34° gefüllten Plethysmographen liegt. Das Blut schießt dann in den Arm hinein und die Volumenzunahme wird durch eine geeichte einfache Schreibvorrichtung am Kymographion angezeigt. Zuweilen tritt im Anfang des Versuches eine leichte Hyperämie ein, die in der Regel bald abklingt. Sobald sich der Arm auf ein konstantes Volumen eingestellt hat, kann man den Versuch abbrechen. Zur Anstellung der Berechnung ist es notwendig das Gewicht des Armes, soweit er sich im Plethysmographen befindet und das Körpergewicht des Patienten zu kennen. Das Armgewicht haben wir durch die vom Arm verdrängte Wassermenge ausgedrückt, was hinreichend genau sein dürfte. Die Anzahl ccm. Blut, die im Arm gefunden wurde, dividiert durch das Armvolumen gibt die im Arm enthaltene Blutmenge in Volumenprozenten an. Um Vergleichswerte für die Gesamtblutmenge zu erhalten wird das Körpergewicht p mit der im Arm vorhandenen Blutmenge b multipliziert und durch das Armvolumen v dividiert. Man erhält dann die Formel

$$G = \frac{b.\ p.}{v.}$$

Da die Zahl G bei gesunden Menschen mittleren Gewichts sich um 2600 bewegt, wurde der Wert G regelmäßig mit der Konstanten $^1/_{26}$ multipliziert. Auf weitere technische Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden. Wir verweisen auf die angeführte Arbeit.

Es hatte sich dabei herausgestellt, dass bei derselben Versuchsperson stets annährend dieselbe Blutmenge im Arm gefunden wird, wenn man die Versuchsbedingungen (Temperatur!) genau einhält. In 17 Versuchen an einem gesunden Menschen von mittlerem Körpergewicht, mäßiger Muskulatur und eher etwas geringem Fettpolster bewegten sich die Zahlen zwischen 3,7 und 4,2 Volumenprozent. Aehnliche Zahlen wurden in 16 Versuchen an einer anderen gesunden Versuchsperson gefunden. 17 gesunde Männer und 18 Frauen verschiedener Berufsschichten wiesen Werte auf, die sich meist nur wenig von der Durchschnittszahl von 4 Volumenprozent entfernten. Nur bei sehr fettreichen Personen fanden sich wesentlich geringere, bei sehr muskulösen höhere Werte. Daß fette Personen pro kg Körpergewicht weniger Blut haben, als magere, ist schon mehrfach, so von Ranke[1]) Bollinger[2]) und Plesch[3]) hervorgehoben worden,

1) Ranke. Die Blutverteilung und der Tätigkeitswechsel der Organe. Leipzig 1871.
2) v. Bollinger. l.c. 3) Plesch. l.c.

entspricht also durchaus den Erfahrungen anderer Untersucher. Ebenso ist es bekannt, daß die Gesamtblutmenge bei stark muskulösen Individuen vergrößert ist, worauf auch Oerum[1]) kürzlich wieder aufmerksam gemacht hat. Man darf also vermuten, daß die mit der plethysmographischen Methode aufgefundenen Zahlen auch bei besonders fetten und muskulösen Menschen den tatsächlichen Verhältnissen ungefähr entsprechen, da bei den betreffenden Personen das Fett und die Muskulatur natürlich nicht nur am Arm sich in besonders reichlicher Entwicklung finden, sondern am ganzen Körper. Diese Versuche an normalen Menschen schienen zur Anwendung der Methode auf pathologische Fälle aufzufordern.

Wir möchten gleich hier hervorheben, daß man sich in der Regel nicht mit einem Versuch begnügen darf. Denn es kommt vor, daß der eine oder andere Versuch fehlerhafte Resultate gibt, in der Regel wohl infolge technischer Mängel. Am häufigsten dürften Bewegungen der Versuchsperson während der Lösung des abschnürenden Schlauches hierfür in Betracht kommen, in manchen Fällen läßt sich eine Ursache aber nicht nachweisen. Daher empfiehlt es sich, wenn möglich, mehrere Versuche an derselben Person vorzunehmen, bevor man ein Urteil über die Blutmenge abgibt. Das ist. speziell für pathologische Fälle, auch noch aus einem anderem Grunde wünschenswert; denn man kann nur durch zahlreiche Versuche entcheidcn, ob die Blutverteilung zu verschiedenen Zeiten bei Anämischen ebenso konstant ist, wie wir sie beim Gesunden in zahlreichen Versuchen gefunden haben, oder ob sich dort größere Schwankungen finden. Das ist natürlich für den Kreislauf bei Anämien von Interesse.

Im folgenden mögen unsere Beobachtungen mitgeteilt werden Sie beziehen sich hauptsächlich auf schwere Anämien vom Charakter der perniciösen Anämie, auf leichtere Anämien unklarer Ätiologie und auf die sogen. Pseudoanämien, über die später noch einige Worte gesagt werden müssen. Leider war es uns nicht möglich, Chlorosen in größerer Zahl zu untersuchen; das liegt zum Teil in lokalen Verhältnissen begründet, zum Teil mag sich der Mangel an typischen Chlorosen unter unseren Kranken dadurch erklären, daß sie schon zu Hause von ihren Ärzten mit Eisen behandelt werden und keine Veranlassung haben das Krankenhaus aufzusuchen. Die Angabe von Naegeli[2]), daß die Chlorose unter dem Krankenmaterial der Spitäler in den letzten Jahren seltener geworden ist, scheint uns den Tatsachen zu entsprechen. Die Kenntnis der Wirkung von Eisenpräparaten ist eben auch in Laienkreisen weit verbreitet. Wir haben daher nur eine, fast abgeheilte Chlorose mit etwa 70%

1) Oerum. l.c.

2) Naegeli. Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik 1907.

Hämoglobin untersuchen können. (Der Fall ist bereits in Tabelle IV der früheren Arbeit aufgeführt). Es fanden sich bei der etwas pastösen Patientin in 2 Versuchen 4,2 Volumenprozent, also ziemlich hohe Werte. Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, zu sehen, inwieweit sich die mit der CO-Methode gefundene Vermehrung der Gesamtblutmenge bei Chlorose auch plethysmographisch nachweisen läßt.

I. Versuche an schweren Anämien.

Frau L., Schuhmachersfrau, 41 J. Seit ca. 1 Jahr zunehmende Anämie. Sieht sehr blaß aus, bei kleinen Anstrengungen Arbeitsdyspnoe. Puls fast stets über 100. Geräusche am Herzen. Blutbefund: Hb = 40% Rote Blutk. 3 Million. Leukocyten. 7400. Einige KR und Myelocyten. Gewicht 51 kg. Arm weder besonders mager noch übermäßig fettreich. Alle Versuche wurden bei einer Wassertemperatur von ca. 34° angestellt.

Tabelle I.

Datum	Welcher Arm?	Armvolumen in ccm	Blutmenge in ccm	Volumen %	$G = \frac{b \cdot p}{V\ 26}$
29. 6. 07	R.	1370	41, 8	3,05	57
29. 6.	L.	1350	35, 2	2,6	50
29. 9.	R.	1370	35	2,5	50
29. 6.	L.	1400	28	2	40
29. 6.	R.	1425	36, 5	2,5	50
1. 7.	R.	1435	36, 3	2.4	47
1. 7.	L.	1360	31, 8	2,3	46
1. 7.	L.	1450	41, 25	2,8	55
2. 7.	R.	1480	30, 8	2,1	41
2. 7.	L.	1440	30, 8	2.1	42
	Durchschnittswert			2,43	47,8

Der Durchschnittswert für G bei einer Patientin von ca. 50 kg, die nicht gar zu fett ist, beträgt nach unseren früheren Untersuchungen etwa 80. Wir haben es also bei dieser Anämie mit einer starken Herabsetzung des Wertes G zu tun. Auch der Prozentgehalt des Armes an Blut ist kleiner, als wir ihn selbst bei viel fetteren oder muskelschwächeren normalen Personen gefunden haben. Die Differenzen im Blutgehalt der Extremität sind im allgemeinen in den einzelnen Versuchen prozentisch und absolut größer, als bei normalen Versuchspersonen.

In der folgenden Tabelle finden sich einige weitere Resultate der Untersuchungen an schweren Anämien zusammengestellt.

Die in Tabelle II aufgeführten Anämien haben sämtlich klinisch einen schweren Eindruck gemacht, wenn auch in einigen Fällen der Hämoglobingehalt nicht so stark erniedrigt war, als man auf Grund des Aussehens vermutet hätte. In sämtlichen Versuchen

Tabelle II.

Nr	Datum	Name und Alter	Gewicht	Krankengeschichte	Bau des Arms.	Welcher Arm?	Armvolumen in ccm	Blutmenge in ccm	Volumen %	G.
1	5. 7.	K.,	63	Schwere Anämie von	Kräftige	R.	2120	60	2,8	68
	07.	Arbei-	kg	aplastischem Charak-	Muskeln,	R.	2090	41,8	2	53
2	6. 7.	ter		ter. 17 Proz. Hb.	mäßiges	R.	1940	40	2	50
3	7. 7.	31 J.		Sahli. Seit 2 Jahren	Fettpolster.	R.	1970	45,6	2,3	56
4	9. 7.			bestehend. Ist etwas		L.	1870	38	2	48
5	9. 7.			dyspnoisch, sehr blaß.						
6	6. 8.	S.,	45	Perniciöse Anämie	Schwach,	R.	1250	14,8	1,2	21
7	7. 8.	Ehefr.	kg	seit ca. 1 Jahr. Hb =	mager,	R.	1300	20	1,5	26
8	7. 8.	44 J.		25 Proz. Erythr. = 1	geringe	L.	1250	17,5	1,4	24
				Mill. Ist schwer-	Muskulatur.					
				krank, dyspnoisch,						
9	20. 2.	M.,	65	Sieht sehr anäm. aus.	Kräftig,	R.	1840	50	2,8	67
	08.	Arbei-	kg	30 Proz. Hb. Anämie	muskulös,	R.	2030	50	2.4	61
10	24. 2.	ter,		schon seit ca. 2 Jahr.	nicht fett.	L.	2030	58	2,6	71
11	24. 2.	37 J.								
12	22. 5.	M.,	67	Perniciöse Anämie.	kräftig,	R.	2000	59	2,9	76
13	22. 5.	Arbei-	kg	25 Proz. Hb. 1,2	muskulös.	L.	1900	54	2,8	73
14	23. 5.	ter.		Mill. Erythroc.		R.	1800	48	2,7	70
15	23. 5.	36 J.				L.	1930	56	2,8	75
16	22. 6.	K.,	71	Seit 15 Jahren anä-	Kräftige sehr	R.	2060	49	2,4	66
17	22. 6.	Schlos-	kg	misch. 40 Proz. Hb.	muskulöse	L.	2000	45	2,3	61
		ser 40 J.		2,5 Mill. Rote. Macht	Arbeiter-					
				einen zieml. schwer.	arme.					
				Eindruck. Sehr blaß.						

bleiben die Werte erheblich hinter dem Durchschnittswert von 4 Volumenprozent zurück. Dabei ist zu bemerken, daß bei dem Patienten M. (Vers. 9—11) in einem, in der Tabelle nicht angeführten Versuch sich 4 Volumenprozent gefunden hatten. Wir haben schon früher darauf hingewiesen, daß solche Versuche, die aus unbekannten Gründen aus der Reihe fallen, hie und da beobachtet werden und man daher erst auf Grund mehreren Experimente sein Urteil abgeben soll. Ferner mag bei dieser Gelegenheit erwähnt werden, daß es unzweckmäßig scheint mehrere Versuche nacheinander an demselben Arm vorzunehmen. Der zweite Versuch giebt nicht selten kleinere Werte, was wahrscheinlich mit einer durch den ersten Versuch bedingten Veränderung des Gefäßtonus zusammenhängt. Besonders wichtig erscheinen die in Tabelle II niedergelegten Befunde deswegen, weil sich unter den Patienten drei Männer finden, die sehr kräftige, muskulöse Arme hatten, mindestens ebenso muskulös, wie die Mehrzahl unserer normalen Versuchspersonen. In diesen Fällen kann man nicht an-

nehmen, daß die niedrigen Zahlen auf die Konfiguration des Arms, speziell auf eine schwache Ausbildung der Muskulatur zu beziehen sind. In den Versuchen 6—8 handelte es sich um eine sehr heruntergekommene Patientin mit schwacher Muskulatur und geringem Fettpolster. Dort finden sich die niedrigsten Zahlen, die wir überhaupt beobachtet haben.

Der Wert G, der in Proportion zur Gesamtblutmenge stehen soll, ist in allen Fällen mehr oder weniger stark gegen die Norm vermindert. Bei den 3 letzten Fällen müßte G, wenn die Versuche an normalen Patienten desselben Gewichts und Körperbaus zugrunde gelegt werden, etwa 95—110 betragen. Es finden sich aber Zahlen die sich zwischen 60 und 70 bewegen.

Inwiefern die Befunde geeignet sind, ein Bild von der Gesamtblutmenge zu geben, wird später im Zusammenhang besprochen werden.

II. Versuche an mittelschweren und leichteren Anämien.

In der Tabelle III sind eine Anzahl Anämien verschiedener Aetiologie zusammengefaßt, die klinisch einen leichteren oder doch nur mittelschweren Eindruck machten.

Einheitliche Resultate ergibt Tabelle III nicht. In einigen Fällen (Vers. 9 und 10, 12—16) ist bei diesen leichteren Anämieen die Blutmenge im Arm sicher nicht wesentlich herabgesetzt. Bei anderen Patienten scheint wieder eine mäßige Abnahme vorzuliegen. Bei einigen Patienten finden sich an verschiedenen Tagen auffallend starke Schwankungen im Blutgehalt des Armes (Vers. 1—4, 12—16), die über die Differenzen bei normalen Personen doch wohl nicht unwesentlich hinausgehen.

III. Versuche an anämisch aussehenden Patienten mit normalem oder nahezu normalem Blutbefund. (Pseudoanämie, Oligämie).

Seit Sahlis[1]) Mitteilung ist es allgemein bekannt, daß ein großer Teil der Patienten, die anämisch aussehen und häufig auch wegen ihrer Anämie in Behandlung stehen, keineswegs eine Herabsetzung des Hämoglobins und der Erythrocyten in der Volumeneinheit aufweisen. Das blasse Aussehen dieser Menschen wird verschieden erklärt. Von den meisten Autoren wird eine Verminderung der Gesamtblutmenge nur bei Kachexien angenommen. Grawitz[2]) hat das besonders für Tuberkulose und Carcinom näher begründet.

1) Sahli. Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte, 1886, S. 518.

2) Grawitz. l.c. und Klin. Pathol. d. Blutes. 3 Aufl. 1906, S. 256 ff.

Tabelle III.

No.	Datum	Name und Alter	Gewicht	Krankengeschichte	Bau des Armes	Welcher Arm?	Armvolumen in ccm	Blutmenge in ccm	Volumen %	G.
1	13. 7.	F.,	50	Leichte Anamie unklaren Ursprungs.	Ziemlich	R.	1425	36,3	2,5	49
2	13. 7.	Dienst-		70 Proz. Hb.	schwach, nicht	L.	1380	34,1	2,5	48
3	16. 7.	mäd-			sehr fett.	R.	1420	48,4	3,4	65
4	16. 7.	chen 17 J.				L.	1540	52,8	3,4	66
5	21. 7.	M.,	55	Abgelaufene Appendicitis, längere Zeit metrorhagieen, sieht anamisch aus. 70 Proz. Hb.	Ziemlich	R.	1640	40,7	2,5	52
6	21. 7.	Dtenst- mädchen 24 J.			kräftig.	L.	1600	40	2,5	53
7	29. 7.	C.,	54	Anämie n. Malaria. 50—60 Proz. Hb: Blasses Aussehen.	Mittelkräftig.	R.	1700	59,4	3,5	73
8	29. 7.	Arbeiter. 28 J.				L.	1670	57,2	3,4	71
9	3. 10	Eh.,	57	Anämie unklaren Ursprungs. Nicht besonders blaß. Hb = 45 Proz.	Mittelkräftig.	R.	1350	51	3,8	82
10	3. 10.	Ehefrau, 40 J.				L.	1350	44,5	3,3	72
11	5. 2.	Sch. Bleiarb., 40 J.	52	Bleianämie, Kachexie, 75 Proz. Hb.	Mager, wenig kräftig.	R.	1275	40	3,1	60
12	20. 2	P.,	60	Anämie seit mehreren	Kräftig, ziem-	R.	1640	55	3,3	77
13	21. 2	Land-		Jahren, zieml. blasses	lich muskulös.	R.	1640	45	2,8	63
14	21. 2	wirt,		Aussehen. 40 Pr. Hb.		L.	1600	60	3,7	86
15	24. 2	50 J.				R.	1650	54	3,3	77
16	24. 2					L.	1650	64	3,8	89

Er stützt sich dabei im wesentlichen auf Sektionsbefunde und auf die Tatsache, daß bei diesen Kranken, ähnlich wie bei Tieren im Zustande der Inanition (Poletaew[1]), vorübergehende oder dauernde Vermehrungen der roten Blutkörperchen und der Konzentration des Blutes vorkommen, während der Patient immer elender wird und von einer wirklichen Verbesserung des Blutbefundes nicht die Rede sein kann. Auch Biernacki[2]) ist der Ansicht, daß bei zehrenden Krankheiten Verminderungen der Gesamtblutmenge vorkommen. Sehr weit gehen aber noch die Anschauungen darüber auseinander, inwieweit man berechtigt ist auch bei blassen Menschen, die sonst

1) Poletaew. Arch. d. scienc. biol. St. Petersb. I, II. 1893, S. 795.
2) Biernacki. Ztschrft. klin. Med. Bd. 53, S. 94.

gesund sind, eine Oligämie zu vermuten. Sahli, dem die Mehrzahl der Autoren gefolgt ist, hat das blasse Aussehen dieser Menschen auf eine veränderte Blutverteilung bezogen. Er nimmt eine abnorm geringe Durchblutung oder verminderte Transparenz der Haut an. Biernacki sucht eine angeborene Enge der oberflächlichen Gefäße zur Erklärung heranzuziehen. In ähnlichem Sinne sprechen sich noch Oppenheimer[1]), Luxenburg[2]), Vermehren[3]) und Strauß[4]) aus, während Stintzing und Gumprecht[5]) in diesen Fällen das Bestehen einer echten Oligämie für wahrscheinlicher halten. Auch Grawitz ist geneigt, die Oligämie in den Vordergrund zu stellen, wenn er es auch für möglich hält, daß in manchen Fällen eine veränderte Blutverteilung oder ein besonderer Aufbau der Haut zur Erklärung des blassen Aussehens genügen dürfte.

Unsere Untersuchungen finden sich in Tabelle IV zusammengestellt. Während bei Patienten mit Carcinom, Tuberkulose und sonstigen kachektischen Zuständen, wie die Tabelle zeigt, häufig eine sehr erhebliche Herabsetzung der im Arm befindlichen Blutmenge gefunden werden konnte, sind die Befunde bei eigentlichen Pseudoanämien nicht einheitlich. Menschen von blassem Aussehen wurden häufig untersucht, ohne daß bei ihnen eine nennenswerte Verminderung der Blutmenge im Arm gefunden wurde. Die Protokolle, die zum Teil schon in der früheren Arbeit verwertet worden sind, brauchen hier nicht von neuem aufgeführt werden. Wir beschränken uns darauf ein Beispiel aufzuführen:

K., 18 J. alt, Gymnasiast, sehr blaß, ziemlich mager, groß. Leidet an orthostatischer Albuminurie. Es wird bei ihm eine Oligämie vermutet. In zwei Versuchen werden 3,8 und 3,9 Volumenprozent Blut im Arm gefunden, also normale Werte.

Dagegen finden sich bei einigen Patienten von blassem Aussehen doch recht geringe Werte für die im Arm befindliche Blutmenge, ohne daß Blutveränderungen in der Volumeneinheit vorliegen. Die Protokolle finden sich in Tabelle IV.

Von den in der vorstehenden Tabelle aufgeführten Kranken verdienen zwei Fälle von verminderter Blutmenge bei Carcinom besondere Aufmerksamkeit. (Vers. 1, 2 und 4, 5). In beiden Fällen

1) Oppenheimer. Dtsche. med. Wchschrft. 1889, Nr. 4 S. 442.

2) Luxenburg. Zentralbl. f. innere Med. Nr. 21 1889.

3) Vermehren. Hospitaltidende 1902, Nr. 43—45. Zit. n. D. med Wchschrft. 1903, Nr. 16.

4) Strauß. Berl. klin. Wchschrft. 1907.

5) Stintzing u. Gumprecht. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 53.

Tabelle IV.

Nr.	Datum	Name und Alter	Gewicht kg	Krankengeschichte	Bau des Armes	Welcher Arm?	Armvolumen in ccm	Blutmenge in ccm	Volumen %	G.
1.	17.7.	K. Landwirt, 56 J.	49	Carc. ventric. Sieht sehr blaß aus Hb — 100 Proz. Mager	mager	R.	1650	44,0	2,9	51
2.	17.7.					L.	1650	54,0	3,3	61
3.	17.7.	P. Beamt., 61 J.	65	Carc. recti Sehr blaß. 30 Proz. Hb.	mager	L.	1650	45,0	2,8	68
4.	29.7.	St. Arbeit.	53	Carc. recti. Sehr	zieml. mag.	R.	1660	38,0	2,3	47
5.	29.7.	27 J.		blaß. 100 Proz. Hb.	nicht bes. atrophisch	L.	1600	35,7	2,2	46
6.	5.2.	E. Arbeit.,	44	Kachexie infolge	mager	R.	1500	50,0	3,3	56
7.	5.2.	28 J.		Obreiterung. Sehr blaß. 100 Proz. Hb		L.	1450	42,0	3,0	50
8.	3.6.	W. Dienst-	51	Schwere Tuberkulos.	ziemlich	R.	1350	39,0	2,9	56
9.	3.6.	mädchen, 17 J.;		Sehr bl. 60 Proz. Hb.	mager	L.	1400	39,0	2,8	54
10.	3 7.	Sch. Ar-	50	Schwere Tb. pulm.	mager,	R.	1480	40,7	2,7	54
11.	3.7.	beiterin,		et. intestini. Mager,	schwach	L.	1390	35,2	2.6	49
12.	4.7.	18 J.		blasses Aussehen		R.	1460	46.0	3,2	60
13.	4.7.			80 Proz. Hb.		L.	1310	50,0	3,6	69
14.	6.7.					R.	1400	40,7	2,8	56
15.	8.7.					R.	1475	48,4	3,3	63
16.	11.7.					L.	1340	42,0	3,2	61
17.	5.8.	R. Dienst-	49	Tuberk. pulm.	mager,	R.	1400	40,0	2,8	54
18.	5.8.	mädchen,		90 Proz. Hb.	schwach	L.	1500	41.0	2,7	51
19.	10.8.	16 J.				R.	1600	47,0	3,0	55
20.	10.8.					L.	1600	37,5	2,4	44
21.	21.8.	R. Arbei-	56	Tb. pulmon. Sehr	kräftig	R.	1500	40,5	2,7	58
22.	21.8.	terin, 26 J.		blaß. 40 Proz. Hb.		L.	1440	40,0	2,8	60
23.	22.8.					L.	1500	34,5	2,3	50
24.	3.7.	S. Arbei-	58	Myocarditis und	ziemlich	L.	1650	38,5	2,3	52
25.	3.7.	ter, 26 J.		Pseudoanämie. Sehr blaß. 90 Proz. Hb.	fett	R.	1700	39,6	2,3	52
26.	17.7.	J. Ehe-	56	Cystitis, sehr blasses	mittel-	R.	1800	44,0	2,5	53
27.	17.7.	frau, 40 J.		Aussehen, 90 Proz.	kräftig	L.	1650	42.0	2,6	55
28.	20.7.			Hb. Pseudoanämie		R.	1730	44,0	2,5	55
29.	20.7.					L.	1660	39,6	2,4	52
30.	1.7.	T. Kauf-	66	Nervös, blaß, gut	kräftig	R.	2030	74,0	3.6	92
31.	1.7.	mann, 19 J.		genährt		L.	1900	60,0	3,3	80

handelt es sich um Patienten mit normalem Blutbefund und sehr blassem Aussehen. Die Arme waren keineswegs nennenswert atrophisch, sodaß die niedrigen Zahlen in diesen Fällen wohl mit

Sicherheit als Ausdruck einer Oligaemia vera anzusehen sind. Ähnlich verhält es sich in einigen Fällen von Lungentuberkulose, besonders in den Versuchen 8 und 9 und 21 bis 23. Den Versuchen 10 bis 20 möchten wir keine so große Beweiskraft zuerkennen, da es sich dort um sehr heruntergekommene Patienten mit mageren und recht atrophischen Armen gehandelt hat. Immerhin sind die Werte auch hier ganz auffallend niedrig.

Von den blassen Menschen ohne zehrende Krankheiten haben wir nur solche in die Tabelle aufgenommen, bei denen sich eine besonders geringe Blutmenge im Arm vorfand. Bei der Mehrzahl dieser sogen. Pseudoanämien war das, wie früher erwähnt wurde, nicht der Fall. Immerhin scheinen die Versuche 24 bis 31 zu zeigen, daß es auch Pseudoanämien gibt, denen nicht allein eine mangelhafte Durchblutung der Haut, sondern wahrscheinlich eine Verminderung der Blutmenge zugrunde liegt. Ob solche Fälle selten sind, läßt sich nur auf Grund eines größeren Materials entscheiden. Speziell müßten auch andere Methoden der Blutmengenbestimmung herangezogen werden.

Bevor wir zum Schluß eine kurze Übersicht über unsere Resultate geben, wäre noch die Frage zu erörtern, in wieweit die plethysmographische Methode überhaupt geeignet ist, einen einigermaßen sicheren Anhaltspunkt für die Beurteilung der Gesamtblutmenge zu geben. Der wichtigste Einwand ist wohl der, daß schon bei derselben Person trotz scheinbar gleicher äußerer Bedingungen die Blutverteilung eine sehr wechselnde sein kann. Es ist nicht zu leugnen, daß man in vereinzelten Fällen Versuchsresultate bekommt, die sich nicht in den Rahmen der anderen, an derselben Person gefundenen Zahlen einfügen lassen. Immerhin ist das sehr selten, und zahlreiche, in der früheren Arbeit aufgeführte Versuche zeigen, daß man an derselben Versuchsperson in der weitaus größten Zahl der Versuche gut übereinstimmende Werte findet. Die an einem größeren Material gesunder Männer und Frauen unternommenen Bestimmungen haben weiterhin gezeigt, daß auch hier die Zahlen gut miteinander übereinstimmen. Nur bei sehr fetten Menschen und bei solchen mit sehr atrophischer Muskulatur findet man kleinere Werte, bis etwa 3 gegenüber 4 Volumenprozent beim Normalen, aber auch diese Tatsache spricht, wie früher hervorgehoben wurde, nicht gegen die Brauchbarkeit der Methode, da sie mit der allgemein geltenden Ansicht der relativen Oligämie fetter Personen in Einklang steht. Die an normalen Menschen gewonnene Grund-

lage der Methode scheint also gar zu große prinzipielle Fehler nicht aufzuweisen.

Für die Beurteilung der Versuche an schweren Anämien kommt aber ein weiteres Moment in Frage. Es muß nämlich daran gedacht werden, daß die niedrigen, von uns gefundenen Werte als Ausdruck einer veränderten Blutverteilung anzusehen sind. A priori wäre es ja leicht verständlich, wenn bei schweren Anämien die peripheren Organe auf Kosten der zentralen, lebenswichtigen weniger reichlich mit Blut gespeist würden. Dieser Einwand kann durch die plethysmographische Methode allein nicht widerlegt werden. Wir erinnern aber daran, daß eine verminderte Gesamtblutmenge bei perniciöser Anämie auf Grund von Sektionsbefunden allgemein angenommen wird. Wenn aber die veränderte Blutverteilung in der Tat die allein richtigen Erklärung für unsere Befunde abgeben sollte, so wäre zu erwarten, daß bei Autopsien in den inneren Organen besonders viel Blut gefunden wird. Es sei auch noch daran erinnert, daß Kottmann und andere mit Methoden, die von der Blutverteilung unabhängig sind, bei perniciösen Anämien eine erheblich verminderte Gesamtblutmenge gefunden haben. Das spricht doch sehr dafür, daß auch die mit der Plethysmographie gewonnenen Zahlen Beachtung verdienen.

Wir möchten ausdrücklich bemerken, daß wir den Wert der Methode für die Blutmengenbestimmung nicht überschätzen. Es ist wohl möglich, daß man in der Peripherie bei Oligämie zu kleine Werte findet, ebenso auch bei Plethora, daß also bei Abweichungen der Blutmenge nach unten das Resultat vergrößert, bei solchen nach oben verkleinert wird. Über die Plethora haben wir leider sehr wenig Erfahrung. Wir hatten aber doch Gelegenheit zwei Fälle von Polycythämie mit Milztumor zu untersuchen.

S. 56 J., Landwirt. Polycythämie mit Milztumor. 9 Million. Erythrocyten. Pat. ist sehr mager, kachektisch, muskelschwach. Armvolumen 1500 ccm Blutmenge = 59 ccm, 3,9 Volumenprozent.

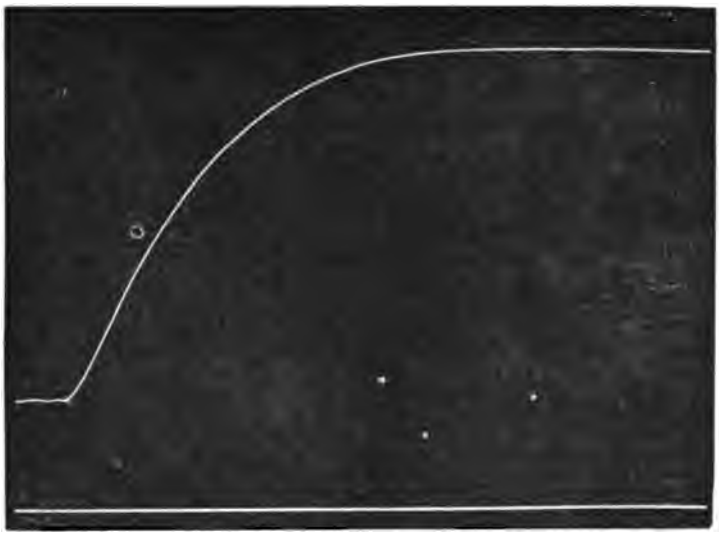
F. 45 J., Maurer. Polycythämie mit Milztumor, 8,7 Million. Rote. Typisch plethorisches Aussehen. Arm mittelkräftig.

R. A. 1900. 95 ccm Blut = 5 Volumenprozent.
L. A. 1800. 82 ccm = 4,6 Volumenprozent.

Im zweiten Falle ist also eine recht erhebliche Vermehrung der Blutmenge nachweisbar, was mit den Sektionsbefunden bei Polycythämie gut in Einklang steht. Auch der normale Wert (3,9%) beim ersten Patienten ist als hoch anzusehen, da es sich um einen Arm mit äußerst atrophischer Muskulatur handelte.

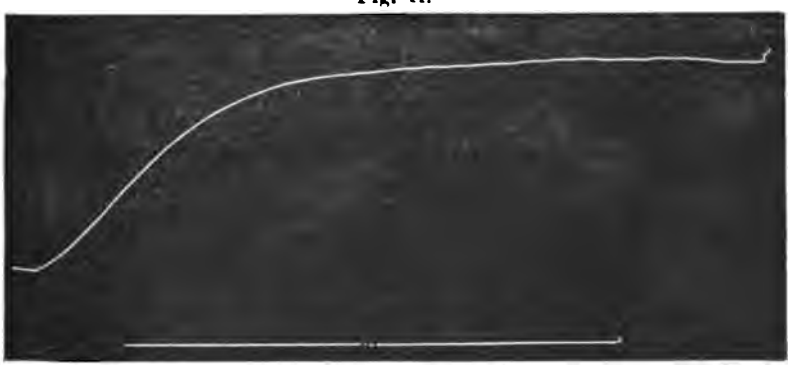
Die zwei hier wiedergegebenen Kurven (Fig. I. und II.) veranschaulichen die enormen Differenzen der Blutmenge bei Polycythämie und schwerer Anämie. Das Armvolumen war in beiden Fällen gleich, ebenso auch Fettgehalt und Ausbildung der Muskulatur etwa dieselben.

Fig. I.



Pat. F. Polycythämie. Blutmenge = 5 Volumenprozent.

Fig. II.



Pat. M. Anaemia gravis. Blutmenge = 2,6 Volumenprozent.

Stets sollte man, wenn irgend möglich, von jedem Patienten mehrere plethysmographische Kurven anfertigen. Wenn es schon vorkommt, daß beim Normalen gelegentlich größere Differenzen

in diesem oder jenem Versuche beobachtet werden, so scheint das bei Anämischen noch häufiger zu sein. Die Blutverteilung ist bei diesen Patienten offenbar weniger konstant und der Blutgehalt der peripheren Organe mehr vom Tätigkeitswechsel der Organe des Splanchnicusgebietes abhängig.

Sehr wünschenswert wäre es natürlich, wenn man die Resultate der Plethysmographie durch eine andere Methode kontrollieren könnte. Leider sehen wir uns dazu bisher außer Stande. Vielleicht wird die CO-Methode in einer verbesserten Form dafür einmal in Betracht kommen.

Im ganzen glauben wir also, daß die plethysmographische Methode doch wenigtens in groben Zügen — gestattet brauchbare Vergleichswerte für die Gesamtblutmenge zu gewinnen.

Die bisherigen Resultate können wir kurz dahin zusammenfassen: In 6 Fällen schwerer Anämie erwies sich die Blutmenge als stark herabgesetzt. (ca. $^1/_2$ bis $^2/_3$ der Normalen). In geringerem Grade ließ sich eine Herabsetzung auch bei zahlreichen leichteren Anämien nachweisen. Bei mehreren Patienten mit Carcinom und Tuberkulose, die trotz normalen Blutbefundes sehr blaß aussahen, war die Blutmenge ebenfalls stark vermindert. Die meisten blaß aussehenden Menschen (Pseudoanämien), die keine zehrende Krankheit haben, zeigen eine normale Blutmenge. Nur bei 3 dieser Patienten konnte eine Verminderung der im Arm befindlichen Blutmenge nachgewiesen werden. Es ist also wahrscheinlich, daß es echte Oligämien giebt. Weitere Untersuchungen über diesen Punkt sind erwünscht.

In 2 Fällen von Polycythämie mit Milztumor fanden sich hohe Blutmengenwerte.

XXVIII.

Aus der medizinischen Universitäts-Poliklinik Leipzig.
(Geheimrat Prof. Dr. F. A. Hoffmann).

Über die Beeinflussung der Pleuraresorption durch lokale Wärmeeinwirkung.

Von

Privatdoz. Dr. A. Bittorf, Assistenten der med. Klinik Breslau, und
Dr. L. Steiner, Assistenten der med. Poliklinik Leipzig.

Die günstigen Erfahrungen des einen von uns (Steiner[1]) bei lokaler Wärmeanwendung bei einem Falle von hartnäckigem Pleuraexsudat infolge Polyserositis veranlaßten uns schon vor einer Reihe von Jahren, Versuche über die Beeinflussung der Pleuratätigkeit durch Wärmeanwendung anzustellen, deren Abschluß aus äußeren Gründen erst jetzt erfolgt.

Versuche über die thermische Beeinflussung der Resorption von serösen Häuten lagen damals nur von Klapp[2]) vor, dessen Versuche am Peritoneum angestellt waren. Er injizierte 50 ccm 4,5 bis 5,1 % Milchzuckerlösung in die Bauchhöhle und stellte deren quantitative Ausscheidung fest. Seine Versuche ergaben Steigerung der Resorption durch mäßige und mittlere Hitzeanwendung, dagegen Verlangsamung bei hohen Wärmegraden und besonders bei Kälteanwendung.

Auch Danielsen hat neuerdings in seiner Habilitationsschrift „Ueber die Schutzvorrichtungen in der Bauchhöhle mit besonderer Berücksichtigung der Resorption“ (Tübingen 1907) über analoge Versuche ebenfalls am Peritoneum berichtet. Er fand bei Injektion von Bakterien in die Bauchhöhle durch Wärme eine Beschleunigung, durch Kälte eine Verlangsamung der Resorption.

---

1) L. Steiner. Münchner med. Wochenschr. 1905 No. 16 (u. Sitzungsber. der mediz. Gesellschaft Leipzig vom 28. Februar 1905).

2) Klapp. Mitteilungen aus den Grenzgeb. d. Medizin und Chirurgie 1902. Bd. 10.

Münchn. med. Wochenschr. 1900.

Arch f.. experim. Path.u. Pharm. 1902. Bd. 47.

Analoge Versuche an der Pleurahöhle liegen unseres Wissens bisher nicht vor.

Voraussetzung für das Gelingen unserer Versuche war, daß Wärme, wie Kälte, bei äußerer Anwendung eine derartige Tiefenwirkung besitzen, daß sie die Temperatur auch an den serösen Häuten gleichsinnig zu beeinflussen vermögen. Diese Voraussetzung kann als sicher bewiesen gelten (vergl. Lit. bei Klapp). Mit dieser Erhöhung der Temperatur in der Tiefe bei äußerer Wärmeeinwirkung geht auch eine erhebliche Hyperaemie parallel. So fand Klapp nach Wärmeeinwirkung eine starke Hyperaemie des Peritoneum parietale, der Darm- und der Zwerchfellserosa. Da aber wenigstens wäßrige Lösungen, Bakterien usw. vorwiegend auf dem Blutwege aus den serösen Höhlen resorbiert werden (vergl. Lit. bei Klapp und Danielsen), so waren damit die Voraussetzungen erfüllt, die zu der Annahme berechtigten, daß thermische Einflüsse die Resorption seröser Häute beeinflussen.

Methode: Die zu den Versuchen verwendeten Kaninchen waren möglichst gleich alt und gleich schwer. Es wurden in der ersten Versuchsreihe gleiche resp. proportionale Mengen (1—2 ccm) wäßriger Methylenblaulösung intrapleural nach der von Grober[1]) angegebenen Methode injiziert. Die eine Thoraxserie wurde völlig kahl geschoren und rasiert, ein Zwischenrippenraum durch eine kleine Inzision fast bis auf die Pleura gespalten und der Rest der Gewebe mit der quer abgeschliffnen, stumpfen Kanüle der gefüllten Spritze schräg durchstochen. Es wurden auf diese Weise sowohl Verletzungen der Pleura visceralis, als die Entstehung eines Pneumothorax vermieden. Von je zwei so vorbehandelten Tieren wurde eines nun der lokalen Wärmeeinwirkung ausgesetzt. Als Wärmequelle diente ein Bogenlichtscheinwerfer in 1 ½ m Entfernung. Es wurden die Wärmestrahlen nur auf die betreffende Thoraxhälfte gerichtet, der übrige Körper gut vor der Wärmeeinwirkung geschützt. Die Wärmemenge war stets nur eine mäßige, höchstens 50—60°, da es uns darauf ankam, festzustellen, ob Wärmegrade, die beim Menschen noch therapeutisch anwendbar sind, einen Einfluß auszuüben vermögen. Da Grober der Höhe der Atemfrequenz für die Schnelligkeit der Pleuraresorption einen wesentlichen Wert beimißt, wurde bei beiden Tieren Atmung und Puls kontrolliert. Bei beiden stiegen die Zahlen nach dem Eingriff sehr erheblich an und blieben während des Versuchs erhöht u. z. bei den erhitzten Tieren etwas höher. Die Bestrahlung begann sofort nach der Injektion und wurde 20—30′ fortgesetzt.

Der Harn wurde durch Dauer-(Blasen)-katheter gewonnen und sobald etwas Urin ausfloß, wurde er dauernd (mindestens von 2 zu 2′) kontrolliert. Dadurch war es möglich, selbst recht geringe zeitliche

3) Grober. Zieglers Beiträge zur path. Anat. u. allg. Path. 1901. Bd. 30.

Differenzen festzustellen. Um genügende Harnmengen zu erhalten, erhielten alle Tiere vor dem Versuch reichlich Flüssigkeit (Milch etc.) zu saufen.

Bei einzelnen Tieren wurde die Bestrahlung und Kontrolle des Harns auch am nächsten und folgenden Tage wiederholt.

Das Methylenblau selbst erscheint bekanntlich nur zum Teil als solches in blau-grüner Farbe im Harn, zum anderen Teile als farblose Chromogene, u. z. treten diese zuerst im Harne auf (vergl. F. Müller D. Arch. f. kl. Med. Bd. 63 und Elsner ebd. Bd. 69). Wir bezeichnen als Mα das (grün-blaue) Methylenblau des Harns, als Mβ das Chromogen, das durch Kochen des Urins in Methylenblau umgewandelt wird, und als Mγ dasjenige, das erst nach Kochen mit Essigsäure zu Mα wird. Es wurde nun das erste Auftreten von Mα, Mβ und Mγ bei beiden Tieren festgestellt, resp. der Zeitpunkt des endgültigen Verschwindens aus dem Harne.

Es wurden weiter einige entsprechende Versuche mit Injektionen von Lugolscher Lösung und Jodkalilösungen gemacht und das erste Auftreten resp. Verschwinden von Jod im Urin festgestellt.

Versuchsprotokolle.

I. Injektion von 1—2 ccm Methylenblaulösung.

Erhitzte Tiere.							Kontrolltiere.						
No.	Zeit der Kathet.	Min.	Urin Mα	Urin Mβ	Urin Mγ	Zeit der Injekt.	No.	Zeit der Kathet.	Min.	Urin Mα	Urin Mβ	Urin Mγ	Zeit der Injekt.
	9.20	5	—	—	—	9.15		8.17	5	—	—	—	8.12
	9.23	8	—	—	+?			8.24	12	—	—	—	
I	9.28	13	+Spur					8.30	18	—	—	+	
	9.40	25	+	+	++		1	8.37	25	—	—	+	
								8.42	30	—	+?	+	
								8.45	33	+			
	4.11	11	+?	+	+	4		4[h]	29	+	+?	+	3.31
II	4.21	21	+				2						
	4.30	30	+										
	10.38	11	—	—	+	10.27		11.32	12	—	—	+	11.20
III	10.42	15	—	+			3	11.39	17	—	+		
	11.2	35	+					11.56	36	—			
	10.6	8	—	—	+	23. V.,		10.6	16	—	—	+	23. V.
IV	10.6	14	—	+		9.52	4	10.9	19	—	+		9.50
	10.17	25	+					10.17	27	+			
			—	+	+	24. V. nochm bestr.				+			24. V.
			—	—	—	25. V.				—		+	25. V.

Erhitzte Tiere.							Kontrolltiere.						
No.	Zeit der Kathet.	Min.	Urin Mα	Mβ	Mγ	Zeit der Injekt.	No.	Zeit der Kathet.	Min	Urin Mα	Mβ	Mγ	Zeit der Injekt.
V	10.51	11	—	—	+	23. V.	5	10.54	12	—	—	+	23. V.
	11.0	20	—	+	+	10.40		10.58	16	—	+		10.42
	11.15	35	+					11.24	42	+			
			—	+		24. V. nochm. bestr.				—	+		24. V.
			—	—	—	25. V.				—	—	—	25. V.
VI	9.9	9	—	—	+	22.VII.	6	9.15	14	—	—	+	22.VII.
	9.18	18	—	+	+	9h		9.21	20	—	+		9.1
	9.23	28	+Spur					9.32	31	+Spur			
	9.33	33	+ sehr reichl.					9.50	49	+ reichl.			
			—	+		23.VII.				+			23.VII.
			—	—	+	24.VII. 8h früh				—	+		24.VII. 8h früh

II. Injektion von Lugolscher Lösung.

Tier A (bestrahlt): nach 25 Min.
Tier B (nicht bestrahlt): nach 37 Min. } erste Spur Jod im Urin

III. Injektion von 10 ccm Jodkalilösung $^{10}/_{150}$.

21. VII. Tier C (½ St. bestrahlt): nach 42 Min.
21. VII. Tier D (nicht bestrahlt): nach 51 Min. } Jod im Urin nachw.

22. VII. Tier C nur noch Spuren, Tier D noch sehr reichlich Jod im Urin.

23. VII. Tier C und D kein Jod mehr im Urin nachweisbar.

Resultate:

In allen Versuchen finden wir, sowohl bei Injektion von Methylenblau, als auch bei Jodlösungen, ganz übereinstimmend eine Beschleunigung der Resorption und Ausscheidung der in die Pleurahöhle eingebrachten Flüssigkeit unter dem Einfluß lokaler Wärmeanwendung, d. h. lokaler elektrischer Bestrahlung.

Bei den Methylenblau-Versuchen tritt das freie Methylenblau (Mα) bei den (nicht bestrahlten) Kontrolltieren durchschnittlich nach 29—42 Minuten (ganz ähnliche Zahlen fand Grober l. c.) bei den bestrahlten Tieren dagegen schon sicher nach 13 (11?) und spätestens nach 35 Minuten im Urin auf. In jedem einzelnen Falle ist dabei der Urin des bestrahlten Tieres eher methylenblau-

haltig als der des entsprechenden Kontrolltiers, wenn auch die Differenzen ziemlich verschieden und zum Teil nur rel. gering sind. Die geringste Beschleunigung betrug aber immerhin (bei Tier IV) 7,4% der Ausscheidungszeit des Kontrolltieres (4).

Auch die verschiedenen Arten der Chromogene des Methylenblaus ($M\beta$, $M\gamma$) traten bei den bestrahlten Tieren eher im Urin auf als bei den Kontrolltieren mit Ausnahme von Tier 5, bei dem wenigstens $M\beta$ eher nachweisbar war als bei Tier V.

Die weitere Beobachtung ergab ferner, daß auch die Beendigung der Ausscheidung (mit und ohne nochmalige Bestrahlung am nächsten Tage) bei den Tieren IV und VI eher eintrat als bei den Kontrolltieren 4 und 6. Bei den Tieren V und 5 war dieser Unterschied freilich nicht nachweisbar, was um so auffälliger ist, als Tier 5 sich, wie erwähnt, auch sonst etwas abweichend verhielt.

Bei den Versuchen mit Injektion von Jodlösungen ist die Zeit bis zum ersten Auftreten von Jod im Harn bei den bestrahlten Tieren erheblich (9—12 Min.) kürzer als bei den Kontrolltieren; d. h. die Beschleunigung beträgt 17,7—32,4% der Ausscheidungszeit der Kontrolltiere.

Auch die Beendigung der Ausscheidung scheint schneller bei den bestrahlten als bei den unbestrahlten Tieren erreicht zu werden, da bei Tier C am nächsten Tage nur noch Spuren von Jod, bei D dagegen sehr reichliche Mengen im Harne noch nachweisbar waren.

Die normale Pleura resorbiert also unter lokaler Wärmeeinwirkung, ganz ähnlich wie das Peritoneum, wäßrige Lösungen erheblich schneller. Ob dieser Einfluß der Wärme sich ebenfalls bei krankhaft veränderter Pleura — und diese kommt ja bei unseren therapeutischen Bestrebungen am Menschen allein in Frage — besteht, müssen weitere Experimente ergeben. Auch an der Peritonealhöhle ist diese Frage noch nicht geprüft. Unsere Erfahrungen am Menschen scheinen freilich dafür zu sprechen. Daß eine Beschleunigung der Resorption von den serösen Häuten aus nicht immer erstrebenswert ist, hat Danielsen mit Recht betont; nämlich dann nicht, wenn es sich um septisch-infektiöse Invasionen in die serösen Höhlen handelt.

Bei unseren therapeutischen Bestrebungen freilich spielen gerade diese Arten von Ergüssen sowohl in der Pleura- als auch Peritonealhöhle nur eine sehr geringe Rolle.

XXIX.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Greifswald.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Minkowski.)

Experimenteller Beitrag zur Pathogenese der Ochronose.

Von

Dr. Oscar Gross, Assistenzarzt und
Dr. Eduard Allard, Privatdozent und Oberarzt.

Vor kurzem [1]) berichteten wir über einen Fall von Alkaptonurie, bei dem sich die als Ochronose bezeichnete Knorpelerkrankung vorfand. Die Ochronose besteht in der Einlagerung eines dunklen Farbstoffs in das Knorpelgewebe, das dadurch eine schwarze Verfärbung annimmt. Dementsprechend zeigten sich auch bei der Sektion unseres an einer interkurrenten Krankheit gestorbenen Patienten die Rippenknorpel tiefschwarz gefärbt, vom Aussehen verkohlten Holzes, ebenso die Ohr- und Kehlkopfknorpel; kein Knorpel des Körpers machte hiervon eine Ausnahme, alle waren braun bis tiefschwarz gefärbt. Auch die Sehnenscheiden und die in der Nähe der Gelenke inserierenden Sehnenteile nahmen an dieser Verfärbung teil. Die ochronotischen Gelenke zeigten schwere arthritische Veränderungen; die Gelenkflächen waren rauh, ausgeschliffen, teilweise vom Knorpel entblößt, einzelne Gelenke, wie die Kniegelenke, Schultergelenke und Femurköpfe zeigten so tiefgreifende Veränderungen, wie man sie selbst bei hochgradiger deformierender Arthritis nicht zu sehen pflegt.

Wir faßten das Nebeneinanderbestehen zweier so seltener Krankheiten nicht als zufälliges Zusammentreffen auf und hatten auch schon bei Lebzeiten des Patienten auf Grund leichter Verfärbung der Finger- und Fußnägel in Verbindung mit schwerer deformierender Arthritis die Ochronose diagnostiziert [2]). Diese unsere Diagnose wurde dadurch gestützt, daß bereits bei zwei früheren autoptisch gefundenen Fällen

1) Allard und Groß, Alkaptonurie u. Ochronose. Mitteil. aus d. Grenzgebieten d. Med. u. Chiurg. 1908. Bd. 19. I.

2) Groß u. Allard, Untersuchungen über Alkaptonurie. Zeitschrift f. klin. Mediz. Bd. 64. 1907.

von Ochronose noch nachträglich der Urin als Alkaptonurin erkannt wurde. Während bis dahin die Autoren die verschiedensten Ursachen für die Entstehung der Ochronose verantwortlich gemacht hatten, und zwar teils sie in Beziehung brachten zur „Melanurie", die auffallend häufig beobachtet wurde, teils sie als Folge einer chronischen Karbolintoxikation betrachteten, führte uns eine kritische Würdigung aller bisher beobachteten 16 Fälle zu der Schlußfolgerung [1], „daß Ochronose und Alkaptonurie Erscheinungen ein und derselben Stoffwechselanomalie sind, die klinisch in der Ausscheidung der Homogentisinsäure, der Alkaptonurie, und oft in arthritischen Beschwerden, pathologisch-anatomisch in der Ablagerung eines Farbstoffs, der Ochronose, ihren Ausdruck findet. Die Arthritis ist eine häufige Folge der bei der Alkaptonurie auftretenden Ochronose und ist deshalb ebenfalls mit der vorliegenden Stoffwechselanomalie genetisch in Zusammenhang zu bringen. Wir bezeichnen sie daher als Arthritis alkaptonurica." [2]

Nach unserer Anschauung über das Wesen der Ochronose mußte daher die Homogentisinsäure ganz besondere Beziehungen zu dem Knorpelgewebe haben, da ja in allen bisher beobachteten Fällen von Ochronose die übrigen Gewebe des Körpers von den eigentümlichen Veränderungen so gut wie frei waren. Andererseits konnte es sich bei der Ochronose nicht um die einfache Ablagerung der farblosen Homogentisinsäure handeln, wie etwa nach Analogie der Harnsäureablagerung bei der Gicht. Denn es gelang uns nicht aus den Knorpeln oder anderen Geweben der Leiche Homogentisinsäure zu extrahieren.

Wohl aber bot vielleicht die Umwandlung der Homogentisinsäure zu braunen bis schwarzen Produkten im Harn des Alkaptonurikers einen Anhaltspunkt für die in den Knorpeln des Ochronotikers sich abspielenden Prozesse. Es war daher naheliegend, das Verhalten von Knorpelgewebe zur Homogentisinsäure experimentell zu untersuchen, in der Erwägung, ob nicht schon zwischen dem normalen Knorpelgewebe und der Homogentisinsäure Beziehungen beständen, ähnlich denen, wie sie Almagia [3] für den Knorpel und die Harnsäure nachgewiesen hat. Almagia legte dünne Knorpelscheibchen in Lösungen von Natriumurat und konnte regelmäßig kristallinische Harnsäureablagerungen im Knor-

1) Literatur s. in unserer Arbeit: Alkaptonurie u. Ochronose. l. c.
2) l. c. Mitteil. aus d. Grenzgeb. Bd. 19. S. 82.
3) Hofmeisters Beiträge. Bd. 7. 1906.

pelgewebe, wie bei der echten Gicht erzielen, während der Vorgang bei anderen Geweben ausblieb. Schon die normale Knorpelsubstanz „besaß demnach das Vermögen, aus sehr verdünnten Lösungen von harnsaurem Natrium sehr erhebliche Mengen von Urat aufzunehmen und in kristallinischer Form auszuscheiden."

In ähnlicher Weise brachten wir größere Knorpelstücke, die von Hunden oder Kälbern möglichst kurz nach dem Tode entnommen waren, mit dem umgebenden Bindegewebe in mehr oder weniger konzentrierte (1—10 prozentige) Lösungen von Homogentisinsäure, die wir bei Lebzeiten unseres Patienten in größeren Mengen aus dessen Urin gewonnen hatten. Die Säure war weiß, vollkommen rein und zeigte den Schmelzpunkt 147°.

Die Lösungen waren farblos und wasserhell, reagierter starksauer und zeigten die typischen Reaktionen der Homogentisinsäure.

Die starksaure Reaktion wurde mittelst 1 prozentiger Sodalösung bis zur schwachsauren Reaktion abgestumpft. Die so hergestellten Lösungen, die zur Vermeidung von Bakterienwirkung mit Chloroform geschüttelt wurden, blieben auch während der ganzen Versuchsdauer farblos. Diese betrug bei Zimmertemperatur 3—6 Wochen.

Es zeigte sich nun, daß die in der Lösung liegenden Knorpelstücke sich allmählich dunkler färbten, und zwar bemerkte man zuerst eine leicht graue Verfärbung der Oberfläche, die allmählich an Intensität zunahm und immer mehr in die Tiefe drang. Der Farbenton würde dabei bräunlich, um schließlich in Tiefschwarz überzugehen. Bei einigen Versuchen blieb jedoch dieser Vorgang aus, was uns von der Reaktion der Lösung, zum Teil auch von der sich schon geltend machenden Fäulnis infolge schlechter Konservierung abzuhängen schien.

Bei dem allmählichen Fortschreiten des Prozesses von der Oberfläche in die Tiefe konnte man in der ersten Zeit an Querschnitten noch eine dunklere Rinde um einen helleren Kern unterscheiden, bis schließlich auch dieser von der Dunkelfärbung ergriffen wurde. War es schon auffallend, daß sich der Knorpel in der farblosen Homogentisinsäurelösung dunkel färbte, so war es noch bemerkenswerter, daß das den Knorpel umgebende Bindegewebe an dieser Veränderung nicht teilnahm. Das völlig unverfärbte Bindegewebe stand in seinem weißen Farbenton in direktem Kontrast zu dem schwarzen Knorpel. Wir erhielten somit ein Präparat, das sich makroskopisch in nichts von den aus der Leiche gewonnenen ochronotischen Knorpelstücken unterschied. (Demonstration in der Sitzung vom 29. Febr. 1908 des Greifswalder

medizinischen Vereins. cf. Bericht in der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1908, Nr. 27.

Mikroskopische Schnitte ließen erkennen, daß es sich auch bei der „künstlichen Ochronose" um die Ablagerung eines gelblichen bis braungelblichen Farbstoffs in das Knorpelgewebe handelte, der größtenteils diffus, an vielen Stellen sich aber auch als amorphe Körnchen, die in Häufchen angeordnet waren, abgelagert hatte, ähnlich wie wir es auch bei den Knorpeln unseres Ochronotikers fanden, und wie es auch von den früheren Untersuchern (Virchow u. a.) [1]) beschrieben ist. Jedoch herrschte in unserem Knorpel stets die diffuse Färbung vor der körnigen Ablagerung vor. Das umgebende Bindegewebe, das makroskopisch keine Verfärbung erkennen ließ, zeigte mikroskopisch nur an einzelnen direkt dem Knorpel anliegenden Stellen geringe Farbstoffablagerungen, was uns an die auch bei der Ochronose vorkommende Färbung der den Gelenkknorpeln benachbarten Sehnen erinnert.

Das Knorpelgewebe besitzt demnach ganz spezifische Beziehungen zur Homogentisinsäure, die dem Bindegewebe so gut wie vollkommen fehlen. Diese Beziehungen bestehen in der Absorption der Homogentisinsäure aus seiner Lösung und in der Fähigkeit, aus der aufgenommenen Homogentisinsäure farbige Abbauprodukte zu bilden und in sich abzulagern.

Welcher Art die sich dabei in dem Knorpel abspielenden Vorgänge sind, ob es sich um vitale (fermentative?) Prozesse oder um chemische Umsetzungen handelt, wagen wir vorläufig nicht zu entscheiden. Daß es sich um rein fermentative Vorgänge handelt, erscheint deswegen unwahrscheinlich, weil die Schwarzfärbung nach einer Zeitdauer eintrat, in der für gewöhnlich Fermentwicklungen nicht mehr zu erwarten sind. Ziehen wir rein chemische Vorgänge in Betracht, so muß wohl in erster Linie an die Chondroitinschwefelsäure gedacht werden.

Der Ausfall dieser Versuche bildet eine wesentliche experimentelle Stütze für die von uns vertretene Ansicht der ätiologischen Beziehung der Alkaptonurie und der Ochronose, die wir in unserer früheren Arbeit vertreten haben.

1) Literatur l. c.

XXX.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Greifswald.
(Direktor: Geh. Med.-Rat. Prof. Dr. Minkowski.)

Die Acidose beim Pankreasdiabetes.

Von

Privatdozent Dr. Ed. Allard, Oberarzt der Klinik.

Schon den Entdeckern des Pankreasdiabetes war das Auftreten von Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure im Harn der diabetischen Hunde nicht entgangen. Allerdings fanden sich diese Substanzen nicht regelmäßig nach der Pankreasexstirpation, wurden vielmehr in der Mehrzahl der Fälle vermißt, wenn auch, wie Minkowski[1]) bemerkt, die Möglichkeit nicht ausgeschlossen war, daß in dem einen oder anderen Falle ihre Anwesenheit übersehen wurde. In 5 Fällen konnte er das Vorhandensein der Acidosekörper mit Sicherheit nachweisen, und zwar handelt es sich um Mengen von 0,5—2 g, einmal um 4 g β-Oxybuttersäure in 24 Stunden In drei von diesen Fällen trat die Säure erst auf, als der Diabetes schon längere Zeit (2—3 Wochen) bestanden, zu einer außerordentlichen Abmagerung der Tiere geführt hatte und die Zuckerausscheidung bereits abzunehmen begann. Zweimal, als die Körper schon früh im Urin auftraten, handelte es sich um Fälle, die durch Magengeschwür bezw. Abknickung des Duodenums kompliziert waren. Minkowski[2]) schließt aus dem inkonstanten Auftreten der β-Oxybuttersäure und der ihr verwandten Substanzen bei dem Pankreasdiabetes, daß die Ausscheidung derselben nicht in direkter Beziehung zu der Zuckerausscheidung stehen, vielmehr als eine Komplikation des Diabetes zu betrachten sei, und weist darauf hin, daß ja auch beim menschlichen Diabetes das Vorkommen der fraglichen Substanzen dieselbe Inkonstanz zeige.

Erst in jüngster Zeit hat sich die Aufmerksamkeit der Frage nach den Beziehungen der Acidose zum Pankreasdiabetes des

1) Untersuchungen über d. Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas Leipzig 1893.

2) l.c.

Hundes wieder zugewandt. Auf Grund anderweitiger und seiner eigenen negativen Befunde kam Brugsch[1]) zu dem Schlusse, daß beim Pankreasdiabetes des Hundes niemals eine pathologische Acidose, analog wie beim schweren Diabetes des Menschen gefunden worden sei. „Dieser Unterschied ist der fundamentalste Unterschied zwischen dem Pankreasdiabetes und der schweren Form des Diabetes beim Menschen; es geht also hervor, daß der Pankreasdiabetes einzig und allein eine Störung des Kohlehydratstoffwechels bedeutet, also eine reine Glykosurie ist. Finden wir also einen Diabetes mellitus, und zwar die schwere Form mit hochgradiger Acidosis kombiniert, so spricht dieser Befund nach allen unseren bisherigen Erfahrungen — sofern wir nicht eines Besseren belehrt werden sollten — gegen einen Pankreasdiabetes.“ Brugsch[2]) macht ferner darauf aufmerksam, daß ein schwer pankreasdiabetischer Hund an den Folgen hochgradigster Inanition sterbe; „nie und nimmer stirbt er, und das ist der wesentlichste Unterschied zwischen Pankreasdiabetes und der schweren Form des Diabetes mellitus beim Menschen, im Coma.“ Vor kurzem teilten Brugsch und Bamberg[3]) dann mehrere Stoffwechselversuche an Hunden mit totaler und partieller Pankreasexstirpation mit, die wiederum ein völliges Fehlen der Acidosekörper demonstrieren. Nur einige Male wurden geringe Mengen Aceton und auch dies nur vorübergehend gefunden. In keinem Fall fand sich β-Oxybuttersäure, weder bei Fleischnahrung, noch im Hunger, noch bei Fettzufuhr. Auch Mohr[4]) betont auf Grund zahlreicher eigener Erfahrungen, daß beim pankreaslosen Hunde β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure nur ausnahmsweise auftreten, dagegen Aceton sich häufiger nachweisen lasse und schließt, daß somit die gesamte Stoffwechselstörung, wie sie im Diabetes besteht, beim Menschen grundverschieden zu sein scheine von derjenigen, welche durch den einfachen Ausfall der Bauchspeicheldrüse beim Tiere entsteht.

Im Laufe der letzten Jahre habe ich bei zahlreichen pankreaslosen Hunden auf das Auftreten der Acidosekörper meine Aufmerksamkeit gerichtet und gesehen, daß diese Substanzen doch nicht so selten sich finden, wie man bisher angenommen hat. Positive Befunde hatte ich dabei immer nur bei totaldiabetischen Tieren, bei dem leichteren Diabetes nach partieller Pankreasexstirpation habe ich die Acidose immer vermißt. Da die betreffenden Hunde

1) Therap. d. Gegenwart, 1906. 2) Ibidem.
3) Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffw., Januar 1908.
4) Zeitschr. f. exper. Pathol. und Therapie, Bd. 4, 1907.

anderweitigen Untersuchungen dienten, habe ich nur in drei Fällen, allerdings sehr charakteristischen, an mehreren Tagen quantitative Bestimmungen gemacht, deren Resultate ich zunächst folgen lasse.

Tabelle I.

Gelber Pudel. Gewicht 12 kg. Totalexstirperation des Pankreas 19. Mai 1908. Beginn der Beobachtung 24. Mai 1908. Nahrungszufuhr 150 g Fleisch täglich.

Tag	Harnmenge	N g	Zucker g	D : N	Aceton [1])	Acetessigsäure	β Oxybuttersäure	Gesamtacidosekörper
I	443	11,589	31,239	2,7	0,5248	+	1,064	1,5888
II	647	15,929	35,857	2,4	0,7927	+	1,509	2,3017
III	490	11,105	29,502	2,6	0,6701	+	1,113	1,7831

Tabelle II.

Schwarzweißer Terrier. Gewicht 8,5 kg. Totalexstirpation 20. Juli 08. Beginn der Beobachtung 23. Juli 1908. Gewicht 7,5 kg. Nahrungszufuhr 150 g Fleisch täglich.

Tag	Harnmenge	N g	Zucker g	D . N	Aceton	Acetessigsäure	β-Oxybuttersäure	Gesamtacidosekörper
I	387	6,69	15,70	2,3	0,5684	+	1,876	2,4444
II	410	6,47	13,92	2,1	0,8529	+	2,013	2,8659
III	406	6,25	15,51	2,5	0,7037	+	1,988	2,6917
IV	317	6,73	14,68	2,2	0,9322	+	1,510	2,6422

Tabelle III.

Schwarzbrauner Teckel. 9 kg 3. November 1905: Subkutane Transplantation eines Pankreasstückes. 24 November: Exstirpation den Abdominalen Pankreasrestes. 15. Dezember: Entfernung des subkutanes Drüsenstückes. Beginn der Beobachtung 16. Dezember. Gewicht 8,6 kg. Nahrungszufuhr 500 g Fleisch täglich.

Tag	Harnmenge	N g	Zucker g	D : N	Aceton	Acetessigsäure	β-Oxybuttersäure	Gesamtacidosekörper
I	350	10,94	36,61	3,35	+	+	nicht best.	—
II	510	12,91	39,75	3,08	0,2370	+	—	—
III	580	12,97	41,25	3,18	0,5331	+	2,371	2,9041
IV	625	11,76	37,60	3,20	1,1920	+	4,501	5,6930
V	640	13,39	42,24	3,15	1,3310	+	5,837	7,1680
VI[2])	135	3,50	7,84	2,24	0,4758	+	1,899	2,3748

1) Das Aceton ist hier, wie in den folgenden Tabellen als β-Oxybuttersäure berechnet. 2) Frißt am Morgen nicht. Tod nach 12 Stunden.

Der erste Hund starb unter starker Abmagerung drei Tage nach Abschluß der Beobachtung unter wiederholtem Erbrechen. Bei der Sektion fand sich ein tiefer Bauchdeckenabszeß, der zum Teil präperitoenal gelegen war. Anders der zweite Hund, der bis zu seinem zwei Tage nachher erfolgtem Tode die dem vorgeschrittenen Pankreasdiabetes eigentümliche hochgradige Inanition durchaus vermissen ließ und bisher auch ganz munter gewesen war. Er lag zusammengekauert in der Ecke seines Käfigs, und zeigte die dem Coma diabeticum eigentümliche mühsame und tiefe Athmung; nur einmal am Tage seines Todes erbrach er. Bei der Sektion fand sich keine Eiterung, keine Peritonitis, keine Komplikation seitens des Magens (Geschwür) oder des Darms (Stenose); eine andere Todesursache wurde ebenfalls nicht gefunden, insbesondere auch nicht die extreme Abmagerung mit völligem Fettschwund, wie wir das bei den nach der Pankreasexstirpation allmählich zugrunde gehenden Hunden zu sehen gewohnt sind. Auch der dritte Hund zeigte bis zu seinem am letzten Tage der Untersuchung erfolgten Tode überhaupt keinerlei Krankheitserscheinungen. Er sprang im Käfig umher, war außerordentlich gefräßig und zeigte vor allem auch bis zum letzten Tage keine Inanitionskachexie. An diesem Tage befand er sich in kühler Umgebungstemperatur. Noch in der Nacht vor seinem Tode fand ich ihn munter und war daher erstaunt, ihn am folgenden Morgen schwer krank zu finden. Er verweigerte die Nahrungsaufnahme und sogar jede Flüssigkeit und stand den ganzen Tag aufrecht im Käfig mit tiefer angestrengter Atmung, fast ohne sich zu bewegen. Der ganze Käfig und der Atem des Hundes rochen nach Aceton. Erbrechen bestand nicht. Der Tod trat nach 12 Stunden unter den gleichen geschilderten Erscheinungen ein. Die Sektion ergab auch bei diesem Hunde keine Eiterung, keinerlei Komplikationen in der Bauchhöhle. Als Todesursache wurde Lungenödem konstatiert. Der Ernährungszustand des Hundes war ein noch recht guter, er wog am letzten Tage noch 8,3 kg gegen 8,6 bei Beginn der Beobachtung.

Es bestand für mich und andere Beobachter kein Zweifel, daß die beiden letzten Tiere an Coma diabeticum zugrunde gegangen waren.

Was nun die Menge der ausgeschiedenen Acidosekörper anlangt, so fallen zunächst die recht hohen Acetonmengen bei sämtlichen Tieren ins Auge, zumal wenn man bedenkt, daß schon für den Menschen mit seinen bis zum 10fachen höheren Körpergewicht, als meine Hunde es hatten, eine tägliche Acetonausscheidung bis zu mehr als einem Gramm als sehr hoch zu be-

zeichnen ist. Acetessigsäure war in sämtlichen Fällen ebenfalls reichlich vorhanden, nach dem Ausfall der Eisenchloridreaktion zu urteilen, die immer vom ersten Tage an beobachtet wurde und vom anfänglichen negativen und dann leicht positiven Ausfall bis zur völlig schwarzen Reaktion verfolgt werden konnte.

Die Menge der β-Oxybuttersäure war am geringsten im ersten Falle, muß aber schon für den zweiten Fall als beträchtlich bezeichnet werden, während die höchste ausgeschiedene Menge bei dem dritten Hunde, 5,8 g, als außerordentlich hoch anzusehen ist. Es kommen dabei auf das kg Körpergewicht ca. 0,7 g der Säure, eine Zahl, deren Bedeutung erst ins rechte Licht gerückt wird, wenn man berücksichtigt, daß schon eine Menge von 40 g täglich beim Menschen als starke Acidose zu gelten hat, die, wie ich zweimal zu beobachten Gelegenheit hatte, zum tödlichen Coma führen kann; in dem einen dieser Fälle entsprach diese tägliche Säuremenge 0,9, in dem anderen 0,66 g pro kg Körpergewicht [1]).

Aus diesen meinen Beobachtungen ergiebt sich also, daß auch der Pankreasdiabetes des Hundes mit einer beträchtlichen Acidose einhergehen kann, die mit den Erscheinungen des Coma diabeticum tödlich endet. Das inkonstante Auftreten dieser Komplikation erklärt zur Genüge die negativen Befunde der eingangs erwähnten Autoren. Auch mir war es bisher nicht möglich, experimentell mit Sicherheit einen mit Acidose komplizierten Diabetes zu erzeugen, wenn auch gewisse Beobachtungen, von denen noch die Rede sein wird, zu bestimmten Vermutungen über die Ursache des Auftretens der Acidose zu führen scheinen. Bis jetzt kennen wir nur eine sichere Methode, um beim Hunde eine Ausscheidung von Acidosekörpern im Urin herbeizuführen, die Vergiftung der Tiere mit großen Dosen von Phloridzin in Verbindung mit gleichzeitigem Hunger oder N-Verluste. (Baer [2]). Hunger allein oder Ausfall der Kohlehydrate aus der Nahrung, die beide beim Menschen das Erscheinen der Acidosekörper prompt zur Folge haben, sind beim Hunde und wohl auch bei allen Carnivoren, in dieser Richtung ohne jede Wirkung. Durch die dankenswerten Untersuchungen Baers [3]) haben wir erfahren, daß von allen Säugetieren nur der Affe die gleiche Empfindlichkeit gegen die Kohlehydratentziehung in der Nahrung hat, wie der Mensch, und wie

1) cf. Allard, über d. zeitl. Ablauf der Acidosekörper. Ausscheidung beim Diabetes. Dies. Arch., Bd. 57.

2) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol,, Bd. 51.

3) Arch. f. experim. Pathol u. Pharmakol,, Bd. 54.

dieser mit dem Erscheinen der Acidosekörper im Urin darauf reagiert. Wie der Hund bekamen auch Kaninchen und Ziegen nur bei Phloridzinvergiftung im Hunger oder bei N-Verluste eine Acidose. Eine Mittelstellung nimmt das Schwein also ein Omnivore ein, bei dem auch der Hunger allein diese Wirkung ausübt. Trotz dieser Sonderstellung des Hundes gegenüber der Kohlehydratentziehung schienen doch die Untersuchungen Baers zu erweisen, daß auch beim Hunde dennoch eine Störung des Kohlehydratstoffwechsels zur Ursache eine Acidose werden kann, wenn es auch eines sehr intensiven Eingriffs in den Kohlehydratverbrauch zu bedürfen scheint, um die entsprechende Alteration des Fettstoffwechsels hervorzurufen. Denn nur mit großen Phloridzindosen und gleichzeitigem Hunger gelingt die Erzeugung der Acidose, es genügt nicht etwa dazu eine einfache Phloridzinglykosurie. Marum[1]), der den Glykogenvorrat von Hunden nach Phloridzinvergiftung untersuchte, konnte nachweisen, daß in keinem Falle, in dem es dabei zu einer starken Acetonausscheidung gekommen war, auch nur Spuren von Glykogen vorhanden waren. Baer hat das Ausbleiben oder Auftreten der Acidose beim Phloridzindiabetes damit erklärt, daß er annimmt, nur dann führe die Vergiftung zur Acidose, wenn die Menge des ausgeschiedenen Zuckers die des intermediär gebildeten übertreffe, während umgekehrt bei Überwiegen des intermediären Zuckers die Acidose ausbleiben müsse, wenn die Differenz genüge, um das Zuckerbedürfnis des Tieres zu befriedigen.

Liegen die Verhältnisse für die Entstehung der Acidose beim Hunde in Wirklichkeit so, dann muß es auffallend erscheinen, daß beim pankreaslosen Hunde, bei dem es sich ebenfalls um einen totalen Diabetes handelt und dessen Glykogenverlust ebenfalls ein vollkommener ist, nicht immer auch eine Acidose als Begleiterscheinung auftritt. Unter der Annahme, daß beim Pankreasdiabetes überhaupt keine Acidose vorkomme, haben denn auch Brugsch und Bamberg[2]) unter Bezugnahme auf die vorstehende Erklärung Baers konsequenterweise die Ansicht vertreten, daß eben auch beim Pankreasdiabetes vielleicht die Menge des intermediär gebildeten Zuckers die des ausgeschiedenen übertreffe und daß der daraus resultierende Rest noch im Körper verbraucht werden könne und so die Acidose verhindere. Sie weisen zur Unterstützung ihrer Ansicht hin auf den niedrigen Wert für den Quotienten D : N (2,8—3,0) beim pankreasdiabetischen Hunde im Gegensatz zu dem

1) Hofmeister Beiträge, Bd. 10.

2) l.c.

höheren (3,8—4,2) beim Phloridzindiabetes nnd bezeichnen es als sehr wahrscheinlich, daß das Oxydationsvermögen des pankreasdiabetischen Hundes für Zucker nicht völlig erloschen ist und daß unter gewissen Bedingungen eine bestimmte Menge Kohlehydrate für die jeweiligen Bedürfnisse dienstbar gemacht werden kann, wie aus den Versuchen von Mohr-Heinsheimer[1]) am arbeitenden diabetischen Hunde hervorgehe. Der letzteren Anschauung stehen jedoch die negativen Ergebnisse Faltas[2]), sowie meine eigenen[3]) und die Seos[4]) gegenüber, aus denen die Möglichkeit der Zuckerverwertung seitens des pankreaslosen Hundes nicht ersichtlich ist. Bei der Durchsicht meiner obigen Tabellen aber ergibt sich, daß die Oxybuttersäure auch bei niedrigem D : N im Harn erscheinen kann.

Da aus meinen Untersuchungen hervorgeht, daß auch beim pankreasdiabetischen Hunde eine schwere Acidose auftreten kann, die jedoch für gewöhnlich fehlt, so erscheint diese Acidose als eine Komplikation, die auf ganz besonderen Störungen im Gefolge des Pankreasdiabetes beruht. Anderseits sehen wir aber auch, daß auch der Phloridzindiabetes nicht ohne weiteres, sondern erst bei Zutritt von Hunger oder Stickstoffverlust eine Acidose zu Folge hat. Da der pankreaslose Hund trotz des Verlustes des Vermögens der Zuckeroxydation, den wir annehmen müssen, nicht in allen Fällen Acidose bekommt, so wäre es nicht als unwahrscheinlich zu bezeichnen, daß eben auch bei der Acidose im Phloridzindiabetes es nicht der totale Kohlehydratverlust ist, der die Acidose herbeiführt, sondern daß vielmehr durch die starke Phloridzinvergiftung im Hunger die gleichen Störungen gesetzt werden, die auch beim Pankreasdiabetes die Acidose erscheinen lassen.

Beim Pankreasdiabetes habe ich bisher nur eine Versuchsanordnung beobachten können, die mir das Enstehen der Acidose zu begünstigen scheinen, und die ich daher hier anführen möchte. Es fiel mir auf, daß der eine meiner Hunde (3) bereits am Tage nach Eintreten des Diabetes durch die Exstirpation des ihm noch verbliebenen subkutanen Drüsenstückes Aceton und Acetessigsäure im Urin hatte und dann eine sehr schwere Acidose bekam. Der

1) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie, Bd. 2 u. 4.

2) Zeitschr. f. klin. Med.

3) Allard, Über die Beziehungen der Umgebungstemperatur zur Zuckerausscheid. beim Pankreasdiabetes. Dieses Arch. Bd. 59.

4) Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Zuckerausscheidung beim Pankreasdiabetes. Erscheint demnächst in diesem Archiv.

Hund hatten eine Monat nur mit diesem transplantierten Stücke gelebt und war vor Exstirpation desselben nicht diabetisch. Ein anderer Hund, ein schwarzer Pudel, der in der gleichen Weise operiert war, bekam nach einigen Wochen noch mit dem subkutanen Drüsenstücke erst eine leichte Glykosurie, dann einen schweren totalen Diabetes mit hohem D : N, der sich nach Exstirpation des Stückes nicht mehr erheblich steigerte. — Auch dieser Hund hatte schon vor der Exstirpation des transplantierten Stückes vom ersten Tage des schweren Diabetes an Aceton und Acetessigsäure im Urin mit folgender starker Acidose. Eine quantitativ Bestimmung der Acidosekörper konnte bei diesem Tiere aus äußeren Gründen nicht gemacht werden. Es waren demnach, wie anzunehmen ist, durch die fast völlige Entfernung des Pankreas und das längere Leben der Tiere mit dem transplantierten Drüsenrest irgendwelche Veränderungen gesetzt worden, die das Auftreten der komplizierenden Acidose begünstigten.

Wo wir diese Veränderungen oder Störungen zu suchen haben, dafür geben uns die grundlegenden Untersuchungen von Embden und Lattes[1]) über die Acetessigsäurebildung in der Leber des diabetischen Hundes genügende Anhaltspunkte. Es wurden pankreaslose Hunde zu verschiedenen Zeiten nach der Exstirpation der Drüse getötet und ihre Lebern mit normalem Rinderblut durchströmt, und es zeigte sich nun, daß die Leber der pankreasdiabetischen Hunde weit größere Acetonmenge bildet, als normal, ja, in zwei Versuchen so große, wie sie die normale Leber nur nach Zusatz der stärksten Acetonbildner (Buttersäure und β-Oxybuttersäure) zum Durchblutungsblut entstehen läßt. Wie sich herausstellte, handelte es sich in wesentlichen um vermehrtes Auftreten von Acetessigsäure und nicht von Aceton. Ähnliche Resultate wurden bei Durchströmungsversuchen der Leber phloridzinvergifteter Hunde erhalten. Daraus ergibt sich die bemerkenswerte Tatsache, daß die Leber des pankreasdiabetischen Hundes, auch wenn keine Acidosekörper in seinem Urin erscheinen, sich dennoch in einem Zustande befindet, der zu vermehrter Acetessigsäurebildung führt. Darüber ob es sich dabei um eine zellulärbedingte Änderung im Ablauf von Fermentreaktionen, oder ob es sich vielleicht nur um die Wirkung eines besonders reichlichen Gehalts der Leber an Acetessigsäure bildendem Material handelt, darüber gaben die Versuche von Embden und Lattes keinen Aufschluß. Da sich der einfache Hunger ohne jeden merk-

1) Hofmeist. Beitr., Bd. 11.

lichen Einfluß auf den Umfang der Acetessigsäurebildung in der Leber erwies so tritt der grundlegende Unterschied in dem diesbezüglichen Verhalten der Leber beim Pankreasdiabetes um so schlagender hervor.

Immerhin bliebe noch zu erklären, warum wir denn im Urin pankreasloser Hunde die Acidosekörper nicht immer finden, während doch die Leber aller diabetischen Tiere die vermehrte Acetessigsäurebildung zeigte. Es muß demnach dem pankreasdiabetischen Hunde für gewöhnlich doch die Fähigkeit verblieben sein, auch die vermehrten Acidosekörper noch abzubauen. Nachdem schon Pollack[1]) vorher gezeigt hatte, daß sowohl verschiedene Organanzüge, als auch Eiweißkörper und peptonartige Substanzen, Aminossäuren und auch Ammonsalze aus Acetessigsäure Aceton abzuspalten vermögen, fanden Embden und Michaud[2]), daß der Leber eine mächtige Acetessigsäure zerstörende Wirkung zukommt, ebenso wie sie auch Aceton zu zerstören vermag, wenn auch dieses in geringem Umfange. Dieselben Eigenschaften, wie die Leber, hatten in dieser Richtung auch Organbreie von Nieren, Muskel und Milz.

Wir können uns das Auftreten und Ausbleiben der schweren Acidose beim Pankreasdiabetes des Hundes demnach so vorstellen, daß der totale Verlust der Kohlehydrate beim Hunde in Übereinstimmung mit dem Verhalten der Tiere im Hunger noch nicht ausreicht, um eine Acidose zu erzeugen. Auch der pankreasdiabetische Hund ist zunächst imstande, die in seiner Leber, wenn auch in reichlicher Menge gebildeten Acidosekörper weiter abzubauen. Dagegen müssen die Körper im Harn erscheinen, und es muß eine schwere Acidose entstehen, wenn durch komplizierende krankhafte Veränderungen der Leber und vielleicht auch andere parenchymatöser Organe der weitere Abbau dieser Substanzen unmöglich wird. Auch das Auftreten der Acidose beim Phloridzindiabetes sowie die schwere Acidose beim menschlichen Diabetes dürfte in gleicher Weise zu erklären sein.

1) Hofmeisters Beitr., Bd. 10.
2) Ibidem, Bd. 11.

XXXI.

Aus dem Laboratorium der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Altona (Prof. Dr. Umber).

Weitere Ergebnisse über die Entstehung von Glycocoll aus Harnsäure.

Von

Dr. L. Hirschstein, Hamburg.

In unseren früheren Studien über die Beziehungen des Glycocolls zur Harnsäure hatten wir beobachtet, daß bei verschiedenen pathologischen Zuständen, vor allem bei der Gicht gesetzmäßige Beziehungen zwischen Glycocoll- und Harnsäureausscheidung bestehen, daß ferner bei Harnsäure- bezw. Thymusfütterung bei normalen Personen eine vorher nicht vorhandene Glycocollausscheidung auftritt. Da es uns ferner gelungen war, in einer wässerigen Harnsäurelösung durch Alkali direkt einen Körper von den wesentlichen Eigenschaften des Glycocolls abzuspalten, hielten wir es für wahrscheinlich, daß das in krankhaften Zuständen auftretende Glycocoll der Ausdruck einer Harnsäureüberladung des Organismus sei und wir demnach durch den Glycocollnachweis im Harn bei purinfreier Ernährung ein diagnostisches Hilfsmittel für die Diagnose der Gicht besäßen. Von verschiedenen Autoren ist nun bei der Nachprüfung dieser Beobachtung insbesondere der durch Alkali erzielten Glycocollabspaltung aus Harnsäurelösungen, ein negatives Resultat erzielt worden (Brugsch und Schittenhelm [1]), Samuely [2])). Da wir durch den Nachweis eines durch Umfällen aus heißem Wasser gereinigten, in feinen Nadeln kristallisierenden, in Äther und verdünntem Ammoniak löslichen Naphthalinsulfoderivates, das mit Baryt in der Kälte einen voluminösen Niederschlag gibt, den bis dato üblichen Beweis für das Vorhandensein von Glycocoll in der mit Alkali behandelten

1) Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 4 (1907).

2) Ebenda.

Lösung aber strikt erbracht hatten, mußten also unbekannte Faktoren bei jenen negativen Resultaten das Zustandekommen der Reaktion gehindert haben.

Diese unbekannten Faktoren aufzuklären haben wir uns in langen mühevollen Untersuchungen zur Aufgabe gemacht, über die ich nachfolgend berichten möchte.

Die ersten Untersuchungen waren zunächst sehr entmutigend. Wir haben fast ein halbes Jahr lang auf alle erdenkliche Art mit Natron- bezw. Kalilauge, mit Baryt, in den verschiedensten Konzentrationen mit und ohne Erhitzen, mit Luftzufuhr, im Autoklaven usw. versucht, von der Harnsäure in alkalischer Lösung wieder zum Glycocoll zu gelangen, bekamen aber als Ausbeute immer nur geringe Spuren einer ätherlöslichen Substanz oder, besonders bei Anwendung stärkerer Konzentrationen oder höherer Hitzegrade überhaupt nichts.

Erst ein Zufall führte uns wieder einen Schritt weiter: Infolge eines Defektes an der Schüttelmaschine mußte ein Versuchsquantum, das mit der alkalischen Harnsäurelösung und der ätherischen Lösung von Naphthalinsulfochlorid beschickt war, etwa 6 Wochen ruhig stehen. Aus dieser Probe nun erhielt ich bei der Weiterverarbeitung in ziemlich reichlicher Ausbeute eine Substanz von immerhin auffallenden Eigenschaften. Sie war außerordentlich leicht in verdünntem Ammoniak löslich, gab in dieser Lösung mit Baryum einen Niederschlag und ließ sich, wenn auch etwas schwierig aus heißem Wasser umkristallisieren. Wenn dieser Körper auch soweit mit dem Naphthalinsulfoglycocoll übereinstimmte, so unterschied er sich doch in recht wesentlichen Punkten von diesem. Er kristallisierte nicht in feinen Nadeln, sondern in mikroskopischen, rechteckigen oder quadratischen Tafeln, zeigte, wenigstens bis 220° keinen Schmelzpunkt und zersetzte sich sehr leicht beim Stehen in wässeriger bezw. ganz schwach alkalischer Lösung.

Da der Körper, ein silberglänzendes gelbliches Pulver, trotz seiner Verschiedenheit von dem gesuchten Glycinsulfon, an sich in seinem Verhalten interessant genug war, beschloß ich doch seine elementare Zusammensetzung festzustellen. [1])

1) Die Analyse wurde im Chemischen Staatslaboratorium zu Hamburg mit gütiger Erlaubnis des Direktors, Herrn Prof. Dr. Dennstedt, von dem Assistenten des Instituts Herrn Dr. Klünder ausgeführt. Beiden Herren gestatte ich mir für ihr freundliches Entgegenkommen auch an dieser Stelle meinen besten Dank auszusprechen.

Die im Dennstedtschen Apparat durchgeführte Verbrennung (0,2062 g d. aschefreien Substanz lieferte 0,0539 g H_2O, 0,2534 g CO_2, 0,0122 g $BaSO_4$) ergab mit aller Deutlichkeit, daß die fragliche Substanz ein noch der Harnsäure sehr nahe stehender Körper sein mußte, aber — und das ist das Wesentliche — sie wies einen, wenn auch geringen, so doch noch quantitativ bestimmbaren Schwefelgehalt auf. Ich setze zum Vergleiche die Analysenzahlen der unbekannten Substanz, der Harnsäure und des Glycinsulfons unter einander:

Unbekannte Substanz =	33,51 Proz. C	2,90 Proz. H	0,81 Proz. S
Harnsäure =	35,71 Proz. C	2,38 Proz. H	—
Glycinsulfon =	54,34 Proz. C	4,15 Proz. H	12,07 Proz. S

Zur Stickstoffbestimmung reichte die vorhandene Menge nicht mehr aus.

Der Umstand, daß ich immer nur außerordentlich geringe Mengen der dem Naphthalinsulfoglycocoll ähnlichen Substanz erhielt, hatte sich bereits während der ganzen Untersuchungsreihe als außerordentlich erschwerend erwiesen. Ich mochte die Versuchsbedingungen variieren wie ich wollte, stets kam ich über diese minimale Ausbeute nicht hinaus, die eine genauere Charakterisierung des Körpers unmöglich machte. Dieses eigentümliche Verhalten war eigentlich nur so zu erklären, daß auch das Glycocoll nicht ein Endprodukt des Harnsäureabbaus in alkalischer Lösung darstellte, sondern in dem Maße, wie es entstand, auch wieder zerstört wurde. Da ich in der mir zugänglichen Litteratur keine näheren Angaben über das Verhalten des Glycocolls zu Alkali fand, ging ich daran durch eigene Versuche über diesen Punkt ins klare zu kommen.

Ich stellte nun zunächst eine Lösung von Glycocoll in 1—5 proz. Kalilauge für mehrere Tage in den Brutofen und war sehr überrascht bei der Schüttelung mit dem Reagens überhaupt keine Ausbeute mehr zu erhalten. Daß auch eine kurz dauernde Alkalieinwirkung genügt, um das Glycocoll dem Nachweis zu entziehen, bewies mir ein weiterer Versuch, in dem ich eine frisch bereitete 1 prozentige Glycocolllösung durch Zusatz von Kalilauge auf einen Gehalt von 5,00 Proz., 2,50 Proz. und 1,25 Proz. Alkali brachte und sofort 9 Stunden mit dem Reagens schüttelte. Während die ersten beiden Lösungen beim Ansäuern überhaupt keinen Niederschlag gaben, konnte aus der 1,25 proz. Lösung die auch noch außerordentlich geringe Ausbeute von 0,1016 g Naphthalinsulfoglycin gewonnen werden.

Diese Versuche bewiesen mit aller Deutlichkeit, daß bei stärkerer Alkalikonzentration nicht nur die Harnsäure, sondern auch das Glycocoll entweder zerstört oder zum mindesten dem Nachweis mit dem Reagens entzogen wurden; und die weiter Konsequenz daraus war, daß wir, wenn wir überhaupt Glycocoll beim Harnsäureabbau finden wollten, über

das zur Lösung der Harnsäure erforderliche Quantum Alkali nicht hinausgehen durften. Grade die starke Alkalikonzentration, von der wir eine größere Ausbeute an Glycocoll erwarteten, hatte sich in unseren Versuchen als verhängnisvoll erwiesen.

Nach diesen Erfahrungen stellte ich mir 1 proz. Harnsäurelösungen mit einem Alkaligehalt von 0,5—1 Proz. KOH her und zwar immer in derselben Weise, daß ich in der Kälte die Harnsäure allmählich mit der Alkalilösung verrieb. Diese Lösungen werden dann mit dem Reagens in ausreichender Menge versetzt und 4—6 Wochen stehen gelassen. In größeren Zwischenräumen wurden die Lösungen dann längere oder kürzere Zeit auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Alle die Lösungen lieferten mir beim Weiterverarbeiten in verhältnismäßig reichlicher Ausbeute den vorher geschilderten in verdünntem Ammoniak löslichen Körper, am besten eine Lösung, die im Liter 10 g Harnsäure und 7 g KOH erhielt, (die Harnsäure war in diesem Falle nicht vollständig gelöst) und die 4 Wochen lang täglich eine Stunde geschüttelt worden war.

Die erhaltenen Kristalle, die bei einem früheren Versuch sich im wesentlichen als nicht in Äther löslich erwiesen hatten, unterzog ich nun noch einmal einer intensiveren Ätherbehandlung und zwar in der Weise, daß ich ihre ammoniakalische Lösung mit Äther überschichtete, dann mit Salzsäure übersättigte und sofort kräftig durchschüttelte. Auf diese Weise gelang es mir einen wenn auch geringen Anteil in den Äther überzuführen, der nach dem Verdunsten desselben als harziger Rückstand im Glase blieb.

Das Umkristallisieren dieser kleinen Mengen hatte noch immer Schwierigkeiten. Ich kam schließlich so zum Ziel, daß ich diese Substanz noch einmal in heißem Wasser unter Zusatz einiger Tropfen NH_3 löste, mit HCl fällte, säurefrei wusch und die noch feuchte Substanz aus heißem 30 prozentigen Alkohol umkristallisierte. Ich mußte den Prozeß noch einmal wiederholen, ehe ich zu einem in feinen Nadeln kristallisierenden gelblich weißen Pulver gelangte.

Der Körper zeigte den Schmelzpunkt 158°, war löslich in Äther, in heißem Wasser bezw. verdünntem Alkohol, gab aus der schwach ammoniakalischen Lösung eine reichliche Fällung mit Baryumchlorid. Es ist also nicht der geringste Zweifel, daß Naphthalinsulfoglycocoll vorlag und daß tatsächlich durch Alkali genau wie durch Säure aus der Harnsäure Glycocoll abgespalten wird. Nur der Umstand, daß das Glycocoll nicht viel weniger alkaliempfindlich ist, als die Harnsäure, hat den endgültigen Beweis so außerordentlich schwierig gestaltet.

Jetzt ist auch das Resultat der Elementaranalyse zu verstehen.

Trotz der einheitlichen Kristallform kam ein Gemisch zweier Körper zur Verbrennung, bestehend aus Naphthalinsulfoglycocoll und jenem oben besprochenen, von mir nicht näher charakterisierten ammoniaklöslichen Harnsäureabbauprodukt, das, wie ich mich überzeugte, aus schwach alkalischen Harnsäurelösungen auch ohne Zusatz des Reagens erhalten werden kann.

Man wird nun fragen, wieso ich bei jener ersten Untersuchungsreihe nur durch durch einfache kurze Schüttelung einer Harnsäurelösung mit Alkali zu einem positiven Befunde kam, während bei der Nachprüfung ich selbst wie alle anderen dieses Resultat nicht erzielen konnte.

Die Antwort lautet sehr einfach: Ich hatte damals nicht eine frisch bereitete Harnsäurelösung angewendet, sondern eine Lösung, die bereits längere Zeit, nach meiner Schätzung 4—6 Monate im Dunkeln gestanden hatte und in der zweifellos bereits tiefer greifende Zersetzungen eingetreten waren oder sich mindestens vorbereitet hatten. Ich hatte die Lösung mir seinerzeit zum Vergleich verschiedener Harnsäurebestimmungsmethoden hergestellt und diese dann, da ich wußte, daß sie nur reine Harnsäure enthielt, zu den entscheidenden Versuchen benützt. Diese Lösung war damals in der Weise angefertigt worden, daß ich die Harnsäure ganz vorsichtig in der eben ausreichenden Menge Alkali löste, dann noch einige Tropfen Salzsäure zusetzte bis wieder ein schwacher Niederschlag entstand und von diesem Niederschlage abfiltrierte. Daß gerade dieser Umstand, daß eben keine frisch bereitete sondern eine ältere Harnsäurelösung zur Anwendung kam, von ausschlaggebender Bedeutung war und allein überhaupt ein positives Resultat ermöglicht hatte, konnte ich natürlich bei meiner ersten Veröffentlichung nicht wissen; ich habe diesen wichtigen Faktor, dessen Tragweite mir erst nach mühevoller Arbeit zum Bewußtsein kam, in meiner Arbeit nicht einmal erwähnt.

Es hat also hier, wie schon so häufig, wieder einmal ein glücklicher Zufall eine Rolle gespielt. Daß in der Tat auch in dieser überhaupt keinen Überschuß von Alkali enthaltenden Harnsäurelösung sehr tief greifende Umsetzungen stattfinden, beweist die Tatsache, daß ich in einem noch vorhandenen Rest der fraglichen Lösung jetzt nach 1½ Jahren weder Harnsäure noch Glycocoll mehr auffinden konnte.

Auch der eine positiv ausgefallene Versuch Samuelys zeigt meines Erachtens, daß in einem bestimmten Moment des Spaltungsvorgangs der Harnsäure Glycocoll auftreten muß, um dann wieder

aus der Flüssigkeit zu verschwinden. Nur durch die in diesem Augenblick einsetzende Kuppelung mit dem Naphtalinsulfochlorid kann das Glycocoll festgelegt und der weiteren Einwirkung des Alkalis entzogen werden.

Diese neuerbrachten Tatsachen sind ein Beweis dafür, daß unter Bedingungen, die den im menschlichen Körper vorhandenen durchaus ähnlich sind, in vitro aus der Harnsäure Glycocoll abgespalten wird, und daß das speziell bei der Gicht gefundene Glycocoll der im Körper aufgestapelten Harnsäure entstammen kann. Damit stimmen unsere Beobachtungen mit den Stoffwechselversuchen überein, in welchen wir bei drei normalen Personen durch fortgesetzte Harnsäurefütterung und ferner durch reichliche Thymuszufuhr im 10 tägigen Selbstversuch eine mehr oder minder große Glycocollausscheidung im Harn erzielt haben.

Samuelys nur dreitägige Beobachtung (2 Vortage, 1 Haupttag) mit Thymusfütterung am Gesunden entbehrt der zur Beurteilung unerläßlichen Nachperiode, in der nach unsern Erfahrungen die Glycocollausscheidung fortdauert.

Im normalen Harn finden sich nach unsern, reichlichen Erfahrungen keine irgendwie in Betracht kommenden Glycocollmengen. So hat auch Unna jun.[1]) in unserm Laboratorium bei 8 normalen Personen und bei 2 Fällen von sekundärem chronischen Gelenkrheumatismus niemals Glycocoll im Harn gefunden, dagegen konstant in 5 Fällen von klinischer Gicht und zwar in Mengen von 0,25 bis 0,32 g pro Tag. Wo Glycocoll beim Gesunden gefunden wurde (Embden und Reese, Samuely, Abderhalden, Schittenhelm) ist es durch zu hohe Alkaleszenz und zu langes Schütteln bei der Verarbeitung künstlich aus der Harnsäure produziert.[2])

1) Unna jun. Inaug. Diss. Leipzig 1907.

2) Embden und Marx haben kürzlich versehentlich angenommen (Hofm. Beitr., Bd. 4), ich hätte in meinen Versuchen mit stärkerer Alkaleszenz gearbeitet, als er selbst. Dieses Versehen erklärt sich daher, daß die Autoren die prozentische Alkalikonzentration des bei meinen Versuchen auf das vierfache konzentrierten Harns dem unverdünnten Harn ihrer Versuchstechnik gegenüberstellten. In Wirklichkeit kommt bei mir auf das Liter unverdünnten Harn 1 g NaOH (ein weiterer Zusatz von Alkali während der Schüttelung war stets überflüssig), bis zur Ausfällung des Reaktionsproduktes bei Embden—Reese dagegen 1,6 g NaOH! Auch die Dauer der Schüttelung war bei mir geringer als bei den meisten Antoren, die von positivem Glycocoll im normalen Harn berichteten.

XXXII.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.)

Über die Rolle des Pankreas bei der Resorption der Nahrungsstoffe aus dem Darme.

Stoffwechselversuche bei offener und geschlossener Pankreasrestfistel.

Von

Dr. Rudolf Fleckseder, Assistenten der II. med. Universitätsklinik in Wien.

Da der Fettstoffwechsel den besten Indikator für die Resorptionsgröße bei Pankreaserkrankungen abgibt, werden meine Ausführungen ihn vor allem berücksichtigen.

Während die Fettspaltung durch die verschiedensten Veränderungen am Pankreas, ja sogar durch die experimentelle Totalexstirpation quantitativ nur wenig beeinflußt zu sein braucht[1]), zeigt die Fettresorption ein ganz anderes Verhalten. Wie wir seit Abelmann wissen, erlischt sie gänzlich nach der vollständigen operativen Entfernung des Organs, bleibt aber in mehr oder weniger vermindertem Ausmaße bestehen nach der Partialexstirpation, auch dann, wenn das erhalten gebliebene Drüsenstück mit dem Darme nicht kommuniziert. Zwei Annahmen waren möglich, um die Fettausnutzung auch im letztangeführten Falle zu erklären. Entweder das „äußere" Pankreassekret gelangte auf dem Wege der Blutzirkulation doch zu der Darmschleimhaut, oder die Fettresorption erfolgte von ihm unabhängig mit Hilfe „innerer" Sekretion der Drüse. Ich habe seit dem Winter 1905 unter der dankenswerten Mitwirkung Prof. O. Loewis einige Versuche angestellt, um diese

---

1) M. Abelmann, Über die Ausnutzung der Nahrungsstoffe nach Pankreasexstirp. etc. Inaug. D. Dorpat, 1890.

P. Deucher, Stoffwechseluntersuchungen bei Verschluß des D. pancr., Corr. Bl. f. Schweizer Aerzte, 1898 Nr. 11.

Th. Brugsch, Der Einfluß des Pankreassaftes und der Galle auf die Darmverdauung. Zeitschr. für Klin. Medizin 1906. Bd. 58, S. 518.

Frage zu entscheiden. Inzwischen sind die Arbeiten von Lombroso[1]) und von Burkhardt[2]) erschienen, die denselben Gegenstand betreffen. Burkhardt kommt zu dem Schlusse, „daß es nicht etwa" — wie Lombroso annimmt — „irgendeine innere Funktion des Pankreas ist, durch welche die Tätigkeit der resorbierenden Elemente beeinflußt wird, sondern daß die Leistungen der Bauchspeicheldrüse für die Resorption der Eiweißstoffe und Fette einzig und allein auf der Produktion des äußeren Sekretes beruhen, mag dieses direkt oder indirekt dem Darm zugeführt werden." Diese Ansicht vertritt Burkhardt auf Grund eines positiven Versuches von zweitägiger Dauer gegenüber dem reichhaltigen, wenn auch nicht erschöpfenden und nicht durchwegs einwandfreien Beweismaterial Lombrosos; ein Vorgehen, welches ich für allzugewagt halten möchte, da die möglichen Fehlerquellen eines zweitägigen Stoffwechselversuches m. E. nur durch mehrere im gleichen Sinne sprechende Versuche mit Sicherheit auszuschließen sind.

Da meine Versuchsresultate, mittels analoger Versuchsanordnung wie die Burkhardts gewonnen, gleichwohl den seinigen entgegengesetzt sind, will ich zunächst die Resultate von Burkhardts positivem Versuch anführen.

Auch sein Hund trug, wie ich es nennen möchte, eine Pankreasrestfistel, von Herrn Prof. Minkowski in zwei Zeiten angelegt nach einer von der meinigen allerdings etwas abweichenden Methodik. Die erste Versuchsreihe bezüglich Ausnutzung der Nahrung umfaßte zwei Stoffwechselperioden von je zwei Tagen in unmittelbarer Folge bei gleicher Nahrung (Fleisch und Butter mit Gesamtstickstoff 33.597 g und 59.06 g Gesamtfett).

I. Periode. 30. und 31. Januar 1906. Der Hund leckte eifrig seine Fistel.

Ausscheidung: 50 g Trockenkot mit 4.45 g N und 11.91 g Fett.

Ausnutzung: 86.46 Prozent N, 79.83 Prozent Fett.

II. Periode 1. und 2. Februar 1906. Der Hund befand sich tagsüber in einer Hängevorrichtung und war dadurch am Lecken der Fistel verhindert, nachts war er frei.

---

1) U. Lombroso, Über die Beziehungen zw. d. Nährstoffresorption und den enzymatischen Verhältnissen im Verdauungskanal. Arch. f. die ges. Physiol. 1906, Bd. 112, S. 531.

Derselbe, Zur Frage über die innere Funktion d. Pankreas etc. Arch. für exp. Pathologie und Pharmakol. 1907, Bd. 56, S. 357.

2) G. Burkhardt, Über die Leistungen verlagerter Pankreasstücke etc. Ebenda 1908, Bd. 58, S. 251.

Ausscheidung: 195 g Trockenkot mit 18.1 g N und 51.38 g Fett.
Ausnutzung: 46.1 Prozent N, 13.0 Prozent Fett.

Das Resultat wäre also: Hochgradige Resorptionsstörung, wenn der Pankreassaft für den Organismus verloren geht, sehr geringe Beeinträchtigung, wenn das Tier das Fistelsekret nach Belieben auflecken konnte.

In einer zweiten Versuchsreihe zeigte sich die Resorption bei Verschließung der Fistel durch einen Kompressivverband nur wenig gestört gegenüber einer vorangehenden „Leckperiode." — In der letzten Versuchsreihe trat nur eine ganz geringe Differenz zwischen „Leck- und Hängeperiode" ein, was der Verf. auf mangelhaftes Funktionieren des Drüsenrestes und erschwerten Sekretabfluß bezieht. Soweit Burkhardts Resultate.

Meine Versuche wurden an Hunden angestellt, denen ein großer Teil des Pankreas, vom Milzende bis knapp an den Hauptausführungsgang herab, exstirpiert worden war, während der in der Bauchhöhle zurückgelassene, am Stumpf ligierte Rest mittels des in die Bauchdecken eingepflanzten Hauptganges sein Sekret nach außen entleerte. Diese Operation wurde zur Entscheidung der vorliegenden Frage gewählt, weil bei der Abbindung und Ausschneidung der Nebengänge unter Anlegung einer Pawlowschen Dauerfistel — wie Lombroso tatsächlich vorgegangen ist[1]) — die Möglichkeit einer Sekretstauung nicht ausgeschlossen und ein sicherer Abschluß des Sekretes vom Darme wegen leicht zu übersehender Nebengänge nicht gewährleistet schien[2]). Es gelang mir, drei auf die oben angegebene Weise operierte Hunde durch längere Zeit am Leben zu erhalten und so die nachfolgenden Ausnutzungsversuche anzustellen. Dabei hatte ich den Plan, falls nach der gewählten Operation eine maximale Störung der Fettresorption eintreten sollte, den Einfluß einer Ligierung des Fistelganges auf dieselbe zu untersuchen.

Um die Hunde zu verhindern, an ihrer Fistel zu lecken und ihren Kot aufzufressen, bekamen sie während der ganzen Dauer

1) U. Lombroso Pflügers Arch. a. a. O.

2) Diese bekannte Tatsache hat neuerdings O. Hess (Arch. für d. ges. Physiologie, 1907, Bd. 118, S. 536) eingehend studiert. Übrigens hat schon S. Rosenberg (Arch. für d. ges. Physiol. 1898, Bd. 70. S. 371 und ff.) ein Verfahren angewendet, dem accidentelle Gänge nicht entgehen können, und nach Ausschaltung aller Gänge keine wesentlichen Resorptionsstörungen gesehen, womit auch nicht veröffentlichte in gleicher Weise angestellte Versuche von O. Loewi übereinstimmen.

des Stoffwechselversuchs einen mit Billrothbattist bespannten Maulkorb (Ausnahme: Zweiter Versuch bei Hund B). Die Fisteln funktionierten während der angeführten Versuche tadellos (Ausnahme: Versuch 3 mit Hund B), so daß bei allen drei Tieren eine ausgedehnte Andauung der Bauchhaut eintrat, die nur durch entsprechende Behandlung auf eine leichte Rötung und Maceration der oberflächlichsten Schichten eingeschränkt werden konnte. Die erste Grenze wurde nach einem Hungertage gegeben, und der Stoffwechselversuch erst nach Abgang derselben begonnen; die zweite Grenze wurde ½ bis 1 Tag nach Verabreichung der letzten Ration eines Versuches eingestopft, und der Hund erst nach Abgang derselben wieder gefüttert. Als Grenzmaterial diente beim Milchversuch Kohle, sonst Knochenmehl.

Ich lasse nun eine kurze Krankengeschichte der drei Tiere folgen:

Hund A, Foxterrier (weibl.) von 7.7 Kgr.

8. Januar 1906. Partielle Pankreasexstirpation in dem oben angegebenen Umfang, Anlegung einer Pankreasdauerfistel nach Pawlow.

9. Januar. Hat sich erholt.

11. Januar. Wohlbefinden andauernd, bekommt zum erstenmal nach der Operation zu saufen.

12. Januar. Der dunkelgelbbraune Harn gibt keine sichere Reduktion, wohl aber schwach positive Phenylhydrazinprobe.

19. Januar. Andauernd lebhafte Sekretion von fermenthaltigem Pankreassaft, besonders bei Erregung der Freßlust und nach der Nahrungsaufnahme. Bisher kein Fettkot. Der Hund bekommt abends 50 g ausgelassenes Schweineschmalz zu seiner Fleischration.

21. Januar. Der heute abgesetzte Kot geformt, fest, schwarz gefärbt. Der Harn eiweiß- und zuckerfrei.

28. Januar. 5.5 kg Körpergewicht.

29. Januar bis 31. Januar. Dreitägiger Stoffwechselversuch.

Vom 6. auf den 7. Februar Exitus letalis. Körpergewicht 5 kg.

Die Obduktion ergibt keine sichtliche Todesursache. Die Fäces im Rectum ohne fäkulenten Geruch, geformt, aber von weniger homogenem Aussehen als normal. Mikroskopisch in ihnen zahlreiche Muskelfasern und recht reichliche Fetttropfen. Die Operation erweist sich in jeder Beziehung als vorzüglich gelungen: Prompte Durchgängigkeit der Fistel, keine Veränderung am zurückgelassenen Pankreasgewebe, die Stelle der Duodenalnarbe makroskopisch nur an einer geringfügigen Einengung des Darmlumens erkennbar.

Hund B, „Flora", braunes Bulldoggweibchen 18 Kilogramm schwer.

2. März 1907 vorm. Exstirpation von 22 g Pankreas in der

oben beschriebenen Weise und Anlegung einer Dauerfistel ohne Eröffnung des Darmlumens durch Ablösung der Serosa-Muscularis des Darmes rund um den Ganganssatz und Einnähung derselben in die Bauchdeckenwunde. — Durch diese Methode der Fistelbildung und die Umhüllung des gekröselosen Duodenumstückes mit Netz war, wie auch Fall C. beweist, der Erfolg der Operation gesichert.

5. März. Der Hund ist fortwährend in guter Verfassung. Seit gestern Milchnahrung. Fistelgang leicht sondierbar. Körpergewicht 14.7 Kgr.

6. März. Riesiger Appetit. Übergang zur Fleisch-Fettkost.

7. März. Kot geformt, schwarzbraun, anscheinend stärker fetthaltig. Die bisher täglich vorgenommene Harnuntersuchung ergibt normales Verhalten des Urins, insbesondere keinen Zucker, kein Aceton, keine Acetessigsäure in demselben.

8. März. Reichlicher, teils geformter teils dünnbreiiger fettglänzender Kot, 45 Prozent der Trockensubstanz gehen in den Aetherextrakt über. Nach der Nahrungsaufnahme werden innerhalb einer Stunde etwas über 4 ccm fast völlig klarer fermentreicher Pankreassaft aufgefangen. Der Hund trägt von jetzt ab bis zum Ende des ersten Versuchs dauernd seinen Maulkorb.

9. März. Starker Durchfall, der durch Verabreichung von 5 g Tannigen beseitigt wird.

12. März wie auch 16. März 13 kg Körpergewicht.

12. März bis 16. März. I. Stoffwechselversuch von viertägiger Dauer[1])

21. März. Wieder eingesetzt.

22. März. Harn eiweiß- und zuckerfrei.

25. März. 12.1 kg Körpergewicht.

29. März. 12.7 kg Körpergewicht.

25. März bis 29. März. II. Viertägiger Stoffwechselversuch. Der Hund durfte an seiner Fistel lecken, wovon er ausgiebigen Gebrauch machte.

28. März. Der Hund bekommt von heute ab den Maulkorb, weil er gelegentlich einer Defäkation Miene machte, den Kot aufzufressen; doch konnte der größte Teil vor einer zweimaligen Passage des Darmkanals gerettet werden.

30. März. Harn andauernd zuckerfrei. Der Hund wird über Ostern freigelassen und mit gemischter Kost fortgefüttert.

3. Mai. 14.8 kg Körpergewicht.

8. Mai. 14.4 kg Körpergewicht.

3. Mai bis 7. Mai. III. Stoffwechselversuch von viertägiger Dauer. Es besteht während dieser Zeit andauernd mäßige Glykosurie; D: N = 0.5. Die Fistel sezerniert noch, aber sehr spärlich.

Anfangs Juli stellt sich ein schwerer Diabetes ein; D: N = 2.6 — 2.9. Die Fistel ist nunmehr vollkommen geschlossen.

---

1) Da der Fettgehalt des Fleisches hier wie in den übrigen Versuchen ein relativ hoher war, ist auch die Gesamtmenge des eingegebenen Fettes eine recht beträchtliche.

Über den Krankheitsverlauf bis zum IV. Stoffwechselversuch gibt folgende Tabelle Aufschluß.

Der Hund bekommt täglich abends 500 g Fleisch.

Tabelle I.

Tag.	Körpergewicht in g	Harnmenge in ccm	Zucker in g	Stickstoff in g	D : N
6. Juli	12 500	538	42.9	16.7	2.6
7. "	12 200	508	47.1	17.9	2.6
8. "	12 000	560	51.1	17.8	2.9
9. "	12 250	582	48.9	19.2	2.6
10. "	12 050	445	41.1	14.4	2.9
11. "	12 150	Splanchnicectomia bilateralis			
12. "	12 000	650	51.4	21.7	2.4
13. "	11 800	685	63.5	19.8	3.2
14. "	11 500	650	60.2	21.5	2.8
15. "	11 250	575	49.9	22.4	2.2

Aceton und Acetessigsäure waren im Harne nicht nachweisbar.

23. Juli. Körpergewicht 10·15 kg.

27. Juli. Körpergewicht 9·77 kg.

23.—26. Juli IV. Stoffwechsel von dreitägiger Dauer.

26.—29. Juli. Bei gleichem Futter werden im Kot 30 g Fett ausgeschieden.

29. Juli. Der Hund liegt heute früh etwas benommen im Käfig und reagiert nicht auf Anrufen und Kneifen. Erst als ihm das Harngefäß hingehalten wird, erhebt er sich in der Meinung, es sei Wasser. Aceton und Acetessigsäure im Harne nicht vorhanden. Ein Versuch, durch Pankreassubstanz die Zuckerausscheidung zu beeinflussen, den ich auf Vorschlag Prof. Loewis unternahm, sei nur deshalb hier wiedergegeben, um die prompte Resorption der aus Versehen zu früh gereichten Nahrung darzutun.

Der Hund hungert, bekommt aber Wasser nach Belieben. Harn zweistündig kathetrisiert unter Nachspülen der Blase. Um 12 Uhr mittags subkutane Injektion von 1.5 g alkohol. Extrakt aus 4 g Trockenpankreas. Um 1/27 Uhr abends 700 g Pferdefleisch und zwei Schusterlaiberln, d. h. 200 g ordinäres Weißbrot.

29. Juli. 8—10 Uhr 25 ccm Harn mit 1.49 g Dextrose. 10—12 Uhr 46 ccm Harn mit 2.89 g Dextrose. 12 Uhr Pankreasinjektion. 12—2 Uhr 20 ccm Harn mit 1.09 g Dextrose. 2—4 Uhr 30 ccm Harn mit 1.14 g Dextrose. 4—6 Uhr 24 ccm Harn mit 0.23 g Dextrose. 1/27 Uhr Fütterung. 6—8 Uhr 46 ccm Harn mit 6.29 Dextrose. Demnach ein Emporschnellen der Zuckerausscheidung innerhalb der der Fütterung folgenden eineinhalb Stunden von 1.37 g durchschnittlicher Zweistundenmenge auf 6.29 g.

30. Juli. Reichlicher Durchfall. Abends Milch und Brot.

3. August 1907 1/26 Uhr abends. Exitus nach vorausgegangenem Erbrechen und Koma.

Die Sektion ergibt als unmittelbare Todesursache ausgedehnte Gangrän der untersten Ileumschlinge (infolge Volvulus?) mit konsekutiver Peritonitis exsudativa. — Höchstgradige Abmagerung. Die Hautwundränder beiderseits in der Lendengegend nicht verheilt. — Von der vollständig geschlossenen Fistelnarbe zieht ein 11 cm langer, drehrunder Strang im Duodenalgekröse herab. Derselbe erweist sich auf einem Querschnitt als der enorm erweiterte Gang des Drüsenrestes. Der lichte Durchmesser des kreisförmigen, weitklaffenden Querschnittes beträgt 0.5 cm, die Wand ist auf 0.8 mm verdickt und ziemlich starr. Von Drüsenläppchen ist in dem den Wirsungschen Gang umlagernden Bindegewebe mit bloßem Auge auch nicht die Spur auffindbar. Kein Nebenpankreas. Histologischer Befund[1]): Das den Gang umgebende Gewebe wird in den peripheren lockeren Schichten von Netz gebildet; nur eine schmale Zone um den Gang entspricht dem einstigen Pankreas. In diesem letzteren Anteil, welcher der Hauptmasse nach aus Bindegewebe besteht, finden sich einzelne kleinste Ausführungsgänge, durchwegs Regenerationsformen. Bei Durchsicht einer Reihe von Schnitten sind Drüsenschläuche oder Parenchymzellen mit Zymogenkörnchen nirgends zu finden, wohl aber zwischen den Windungen der erwähnten Gängchen an ganz vereinzelten Stellen primitivste Ansätze zu einer Regeneration: Unregelmäßige Zellhäufchen ohne Lumenbildung und ohne Zymogenkörnung des Zellleibes. Von altem Drüsengewebe läßt sich auch mikroskopisch nichts mehr auffinden: Vom früheren Pankreas ist nur der stark erweiterte, wandverdickte Hauptausführungsgang übrig geblieben.

Bei diesem Tiere hatte uns also die Natur selbst unseren Plan, das Sekret zu stauen, in der vollkommensten Weise ausgeführt. Schon während Versuch III bestand bei noch funktionierendem Pankreas höchstgradige Sekretstauung. Dieser Zustand endete schließlich mit dem vollständigen Schwund funktionstüchtigen Drüsengewebes unter dem Bilde der Sklerosierung (Stoffwechsel IV).

Hund C, „Lydy", falbes Bulldoggweibchen von 20 Kilogramm Körpergewicht.

17. Juli 1907 vorm. Exstirpation von 24 g Pankreas wie oben (Varietät: ca 5 cm langer aufsteigender Fortsatz, welcher mit exstirpiert wird); Fisteltechnik und Netzverwendung wie bei B.

---

1) Herr Kollege J. Kyrle, der unlängst eine höchst interessante Arbeit „Über die Regenerationsvorgänge im tierischen Pankreas" im Arch. f. mikrosk. Anatomie u. Entwickelungsgeschichte, 1908, Bd. 72, S. 141 u. ff., veröffentlichte, hatte die große Liebenswürdigkeit, diesen Befund zu überprüfen.

18. Juli. Hund munter.

20. Juli. Lebhafte Pankreassekretion. Das Tier verweigert Fleischaufnahme und wird deshalb mit Milch und Brot weitergefüttert.

22. Juli. Während der beiden folgenden Versuche trägt der Hund mit Ausnahme der Fütterungszeit dauernd einen Maulkorb.

23. Juli. 16.5 kg Körpergewicht.

27. Juli. 16.8 kg Körpergewicht.

23. Juli bis 26. Juli. I. Versuch, dreitägiger Milch-Brotstoffwechsel.

Im Gesamtharn Zucker mittels Reduktion in deutlichen Spuren nachweisbar; D: N = 0.1.

27. Juli. Der Hund wird sofort zu einem zweiten Versuch benutzt; er wiegt 16.5 kg.

30. Juli. 16.5 kg Körpergewicht.

27. Juli. bis 30 Juli. II. Stoffwechsel bei Fleisch-Fett-Stärkenahrung von dreitägiger Dauer.

30. Juli. Im Harne Zucker weder mittels Reduktion noch mit Phenylhydrazin nachweisbar.

1. August. Fünf Minuten nach Eingabe von 250 ccm fünfpromilliger Salzsäure Beginn einer lebhaften Pankreassaftsekretion. Im Verlauf von 35 Minuten werden in der Schwebevorrichtung 3.5 ccm dünnes spurweise rötliches, ziemlich stark getrübtes Sekret von stark alkalischer Reaktion und exquisiter peptischer Kraft erhalten.

Der Hund wird über die Sommerferien freigelassen und mit Schlachthausfutter und Brot fortgefüttert.

23. September. Nach wie vor lebhafte Pankreassekretion. Der Harn ist andauernd zuckerfrei.

13. Dezember 1907. Exitus letalis. Der Hund hatte bis zum Schlusse gefressen und sezerniert, jedoch war in den letzten Wochen starke alimentäre Glykosurie aufgetreten.

Die Autopsie ergibt außer Abmagerung eine starke Austrocknung der inneren Organe. Das belassene Pankreasstück, etwa 15 Gramm schwer, zeigt normales Aussehen, der Fistelgang ist leicht durchgängig. Starke Schleimhautblutungen im ganzen Magendarmtrakt.

Die Resultate der angeführten Stoffwechselversuche mit Ausnahme von Versuch IV bei Tier B, den ich gesondert besprechen werde, vereinige ich in der folgenden Tabelle.

Nach der angeführten Operation erscheint also in allen Versuchen die Ausnutzung von Fett und Eiweiß in mäßigem Grade herabgesetzt, gleichgültig, ob das Sekret durch freies Abfließen für den Organismus gänzlich verloren geht oder ihm durch Aufgelecktwerden zum Teile erhalten bleibt, oder ob es gestaut wird. Diese gefundene Störung in der Nahrungsausnutzung wird genügend erklärt durch den Ausfall an

Tabelle II.

Bezeichnung des Tieres	Dauer des Stoffwechsels und Verhalten des Fistelsekretes während desselben	Einfuhr				Ausfuhr							Resorption in % der Einnahme		
						Harn			Faeces						
		Form der Nahrung	Trockensubstanz g	N g	Gesamtfett g	Menge ccm	N g	D g	Trockensubstanz g	N g	Gesamtfett g	Fett des Trockenkotes in %	Trockensubstanz %	N %	Fett %
Hund A operiert am 8. I. 1906	29.—31. I. Entziehungsversuch	750 g Pferdefleisch 150 g ausgelassenes Schweineschmalz	377	23.3	179.6	—	—	0	133	5.7	66.9	50.3	64.7	75.6	62.8
Hund B operiert am 2. III. 1907	12.—16. III. Entziehungsversuch	1600 g Pferdefleisch 80 g Schweineschmalz 400 g Stärkemehl Ad lib. Wasser	1000	55.7	203.2	1240	11.6	0	170	10.3	43.2	25.4	83.0	81.5	78.7
Hund B	25.—29. III. Leckversuch	2000 g Pferdefleisch 94.5 g Schmalz 400 g Stärkemehl Ad lib. Wasser	1265	65.7	371.0	1360	46.0	0	415	18.2	101.6	24.5	67.2	72.3	72.6
Hund B	3.—7. V. Stauungsversuch	2000 g Rindfleisch 120 g Schweineschmalz 400 g Stärkemehl 345 g Wasser	1120	68.8	224.9	1278	52.0	26.8	256	18.3	54.5	21.3	77.1	73.4	75.8
Hund C operiert am 17. VII. 1907	23.—26. VII. Entziehungsversuch	2250 ccm Kuhmilch 450 g Weißbrod 0 Wasser	540	18.0	57.4	505	14.2	1.4	190	13.5	45.6	24.0	64.8	25 0	20.5
Hund C	27.—30. VII. Entziehungsversuch	2100 g Pferdefleisch 90 g Schweineschmalz Ad lib. Wasser	687	68.9	166.6	1080	44.5	0	175	13.95	57.9	33.1	74.5	79.8	65.3

funktionierendem Pankreasgewebe. Sie ist fast durchwegs geringer als das von Abelmann[1]) nach partieller Pankreasexstirpation beobachtete Resorptionsminus, vielleicht weil bei seinen Versuchstieren ein viel größeres Stück Drüse entfernt worden war (3/4, aber meist 4/5—6/7 des Pankreas) als bei meinen Hunden. Scotti[2]) kommt wenigstens auf Grund seiner Versuche zu der Ansicht, daß bei der Partialexstirpation das Fett im Verhältnis zur Größe des zurückgelassenen Drüsenrestes resorbiert werde.

Wieso Burkhardt zu anderen Resultaten (s. o.) als ich gekommen ist, wo etwaige Fehlerquellen bei seinen Versuchen liegen könnten, vermag ich natürlich nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Nach der Tatsache aber, daß sein Hund, der sonst sehr konstante Trockenkotmengen aufweist, in der unmittelbar an den ersten zweitägigen Leckversuch sich anschließenden, ebenfalls zweitägigen Hängeperiode bei gleicher Ernährung wie vorher fast viermal soviel Gesamttrockenkot von fast demselben (26.3 Prozent) prozentuellen Fettgehalt lieferte wie das erstemal (23.8 Prozent), ist es mir nicht unwahrscheinlich, daß hier ein Fehler bei der Abgrenzung unterlaufen ist.

Jedenfalls sprechen meine Versuche gegen jene obenerwähnte, schon von Abelmann[3]) angenommene Rückstauungshypothese. Es bleibt dann nur die Annahme übrig, daß die Fettresorption auch unabhängig von der äußeren Sekretion des Pankreas erfolgen kann, daß also ein „inneres Sekret" die Fettausnutzung ermöglicht. Da die selbst nach Totalexstirpation des Pankreas unvermindert vor sich gehende Fettspaltung doch nicht zur Fettresorption führt, so muß durch Ausfall jenes inneren Sekretes die resorptive Fähigkeit des Darmepithels gelähmt worden sein. Nachdem Minkowski[4]) diese Vorstellung auf Grund der Abelmannschen Milchversuche verworfen hatte, haben Vaughan Harley[5]) durch Versuche, Pflüger[6]) durch kritische Betrachtungen die Ver-

1) Abelmann, a. a. O. S. die Tabelle auf p. 58.

2) Scotti, Ricerche sperimentali sull' absorb. dei grassi, spec. in rapporto alla funzione del pancreas. Giorn. internaz. della Scienze med. Heft 19, Oktober 1901.

3) Abelmann a. a. O. S. 64.

4) O. Minkowski, Zur Lehre von der Fettresorption, Berliner Klin. W. 1890, S. 335.

5) Vaughan Harley, The norm. absorption of fat and the effect of exstirpation of the pancreas on it. Journ. of physiol. 1895 Vol. 18, S. 1.

6) E. Pflüger, Der gegenw. Zustand der Lehre von der Verdauung und Resorption der Fette etc. Arch. f. d. ges. Physiol. 1900. Bd. 82, S. 354.

tretbarkeit dieses Standpunktes wieder ermöglicht. Welcher Art jene resorptionsbefördernde Pankreassubstanz ist, läßt sich derzeit noch nicht definieren. In den ausgepreßten Saft des Organs scheint sie nur in geringen Mengen überzugehen, da derselbe nach Versuchen von Masuyama und Schild[1]) bei einem Diabetiker, innerlich dargereicht, zwar eine Steigerung der Fettspaltung, dagegen nur eine unbedeutende Verbesserung der Fettresorption zu bewirken vermochte, während Verfütterung von frischem Pankreas die Fettausnutzung fast auf das Doppelte der Vorperiode getrieben hatte.

Von ähnlichen Resorptionsstörungen wie das Darmepithel könnten auch die übrigen Zellen des Organismus nach Ausfall der inneren Funktionen des Pankreas betroffen werden, so daß die Zuckeraufnahme und Verarbeitung durch die Zellen im Pankreasdiabetes gestört wird.

Sehen wir nun zu, ob die Erfahrungen bei den Pankreaserkrankungen des Menschen mit der Annahme einer inneren Sekretion für Fettaufsaugung übereinstimmen. Nur zwei von den einschlägigen Stoffwechselversuchen entsprechen der Forderung nach unkomplizierter Pankreaserkrankung und genauer autoptischer Lokalisation des Prozesses[2]). Im Falle Weintrauds[3]) bestand eine ausgedehnte Pankreasinduration mit relativ sehr geringem Fettverlust (22.2 Prozent), in Deuchers[4]) Falle handelte es sich um chronischen Pankreasgangverschluß durch Carcinom des Pankreaskopfes mit sekundärer Atrophie der Drüse (82.9 Prozent Fettverlust). Diese Befunde stehen im besten Einklang mit unserer Ansicht. Der chronische Pankreasgangverschluß führt schließlich zu einer der diffusen Druckwirkung entsprechenden diffusen Schädigung der Drüse, während bei der chronisch-entzündlichen Pankreasinduration, wie auch im Falle Weintrauds, immer Inseln von Drüsengewebe durch lange Zeit mehr oder weniger intakt bleiben und so, ähnlich wie kleine Drüsenreste den Diabetes hintanzuhalten vermögen, die Fettresorptionsstörung nicht zur vollen Ausbildung gelangen lassen.

1) Masuyama und Schild, Über die Behandlung der diab. Steatorrhoe mit Pankreaspräp. Zeitschr. für diät. und physik. Ther. 1899, Bd. III, Heft 6.

2) In zwei Fällen von Brugsch (l. c.) mit einem Fettverlust um 60 Prozent konnte durch die Autopsie in vivo zwar die Pankreaserkrankung, nicht aber ihre genaue Ausbreitung und ihre Beziehung zum Gangsystem der Drüse sichergestellt werden.

3) Weintraud, Die Bedeutung des quant. Stoffwechselversuches für die Diagnostik innerer Krankheiten, insbesondere von Pankreaserkrankungen. Die Heilkunde, III. 1898, S. 67.

4) Deucher, a. a. O.

Bemerkenswert ist in diesem Sinne, daß im Falle Weintraud s weder spontane noch alimentäre Glykosurie bestand, während Deuchers Patientin hin und wieder etwas Zucker ausschied.

Wir stellen uns nun die Frage, ob der Ausfall der resorptionsfördernden Pankreasfunktion für den Organismus reparabel ist. Bei unseren Hunden mit Pankreasrestfistel war die Fettresorption im Anschluß an die Operation stärker beeinträchtigt als später und stellte sich erst nach kürzerer oder längerer Zeit auf einen Mittelwert ein. Diese anfänglich intensivere Störung in der Ausnutzung zeigen der Brot-Milchstoffwechsel C_1, sowie die Zahlen für den prozentuellen Fettgehalt des Trockenkotes (50.3 Prozent bei A_1, 45.1 Prozent bei B), so daß die ersten Stühle nach der Operation das exquisite Aussehen von Fettstühlen hatten. Sie findet sich auch in Burkhardts[1]) Zahlen angedeutet: 23.8 und 26.3 Prozent ca. einen Monat nach der Operation, 16.9 und 14.5 Prozent 2½ Monate p. o. Die bald eintretende Besserung der Fettausnutzung dürfte einer Erholung des Organismus und des Pankreas im besonderen vom Operationsschok entsprechen. Daß aber später, bei vollständigem Schwund des Pankreas und konsekutivem schweren Diabetes, die Fähigkeit der Fettresorption sich bis zum normalen Umfang wieder herstellen kann, das beweisen die Resultate von Versuch B_4, die ich in der folgenden Tabelle wiedergebe.

Tabelle III.

Bezeichnung des Tieres	Dauer des Stoffwechsels	Einfuhr				Ausfuhr							Resorption in % der Einnahme		
						Harn			Faeces						
		Form der Nahrung	Trockensubstanz g	N g	Gesamtfett g	Menge ccm	N g	D g	Trockensubstanz g	N g	Gesamtfett g	Fett des Trockenkotes %	Trockensubstanz %	N %	Fett %
Pankreasloser Hund B (D:N=3.03)	23. bis 26. Juli	2100 g Pferdefleisch 60 g Schmalz ad lib Wasser	669	65.0	174.0	2600	65.7	198.9	94	6.3	17.8	18.9	85.9	90.3	89.5

Ob in diesem Falle andere Apparate die innere Funktion des Pankreas bezüglich der Fettresorption übernommen haben oder die Darmepithelzellen aus eigener Kraft die Fähigkeit erlangten, selbständig zu resorbieren, vermag ich nicht zu entscheiden. Jedenfalls erscheint die Tatsache als feststehend, daß bei vollständigem

1) Burkhardt, l. c.

Untergang des Pankreasgewebes in der genannten chronisch verlaufenden Weise im Gegensatze zum Verhalten nach der Totalexstirpation die Fettresorption völlig normal sein kann. Auf dieses Vorkommnis deuten übrigens schon experimentelle Befunde hin, die von Thiroloix[1]) sowie von Lombroso[2]) erhoben wurden. Ob auch beim Menschen mit autoptisch sichergestelltem Pankreasdiabetes ein ähnliches Verhalten vorkommt, darüber liegen keine Stoffwechseluntersuchungen vor. Jedoch berichten erst neuerdings Adler und Milchner[3]) über einen Fall von schwerem Diabetes mit deutlich fühlbarem Tumor in der Pankreasgegend, bei welchem der Stoffwechselversuch eine Fettausnutzung bis zu 85.45 Prozent der Einnahme ergab.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1.) Das Resorptionsvermögen der Darmschleimhaut ist vor allem abhängig von der inneren Sekretion des Pankreas. Die Wirkung des äußeren Sekretes auf die Resorption kann ganz durch die erwähnte Funktion ersetzt werden.

2.) Auch für den Ausfall der inneren Sekretion gibt es eine Kompensation: Bei langsam entstandener Totalausschaltung der Pankreasfunktion kann es zu schwerem Diabetes ohne Resorptionsstörungen kommen, so daß in diesem Stadium die Ausnutzung der Nahrung sogar besser vonstatten geht, als bei noch funktionierender Pankreasrestfistel.

---

1) J. Thiroloix, Mém. soc. biolog. 1892, S. 303—311.

2) U. Lombroso, Giorn. della R. accademia di med. di Torino 68. Zit. nach Malys J. B. über 1905.

3) M. Adler und R. Milchner. Berl. Klin. W. 1908, Nr. 32.

XXXIII.

(Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.)

Nr. 206. Beobachtungen über die Zersetzlichkeit des Lecithins.

Von

W. Heubner.

Das große Interesse, das gegenwärtig dem Lecithin in der medizinischen Literatur entgegengebracht wird, veranlaßt mich, zwei kleine, gelegentliche Beobachtungen mitzuteilen, die von neuem dartun, ein wie labiles Gebilde das Lecithinmolekül ist.

I. Erhitzen mit Alkohol.

Das Vorkommen stickstofffreier, phosphorhaltiger, ätherlöslicher Substanzen in alkoholischen Pflanzenextrakten ließ an die Möglichkeit denken, daß beim Kochen mit Alkohol aus unreinem „Lecithin" stickstoffhaltige Gruppen abgespalten würden. In der Tat bestätigte sich diese Vermutung.

Ein von E. Merck bezogenes Präparat „Ovolecithin" wurde nach Neumann auf Phosphor, nach Kjeldahl auf Stickstoff analysiert.
0,2366 g verbrauchten 15,4 ccm ½ n NaOH = 0,0085 g P : 3,60 Proz. P.
0,7059 g „ 4,7 ccm ⅕ n H_2SO_4 = 0,0132 g N : 1,86 Proz. N.
Distearyllecithin $C_{44}H_{88}NPO_9$ vom Molekulargewicht 806 würde theoretisch 3,85 Proz. P und 1,74 Proz. N erfordern; das reinste Lecithin Erlandsens[1]) enthielt 3,95 Proz. P und 1,87 Proz. N.

Von dem analysierten Präparat wurden 7,75 g in 150 ccm Petroläther (Gasolin) gelöst, dreimal mit 100 ccm 1 prozentiger Salzsäure, danach dreimal mit destilliertem Wasser durchgeschüttelt. Verdünnte kalte Säure spaltet selbst bei mehrtägiger Einwirkung

---

1) Untersuchungen über die lecithinartigen Substanzen des Myocardiums und der quergestreiften Muskeln. — Zeitschr. f. physiol. Chemie 51, 1907, S. 71, 108ff.

keine merkbaren Mengen der Base ab [1]). Die wässerigen Lösungen wurden zusammengegossen, durch Papier filtriert, das kolloidal gelöste Lecithin wurde durch Schütteln mit 3 g Tierkohle während einiger Minuten größtenteils niedergerissen; das Filtrat opaleszierte nur noch sehr schwach. Es wurde auf dem Wasserbad eingetrocknet, der Rückstand in 10 ccm Wasser aufgenommen, die Lösung nochmals filtriert. Darin ergab die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl 0,0017 g N = 0,022 Proz. (verbraucht 0,6 ccm $^1/_5$ n H_2SO_4).

Von dem gleichen Präparat Ovolecithin wurden 6,20 g mit 100 ccm 95prozentigen Alkohols dreimal 12 Stunden lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Danach wurde der Alkohol fast vollständig abdestilliert, der Rückstand in 150 ccm Gasolin aufgenommen und genau in der gleichen Weise, wie vorher beschrieben, mit Säure ausgeschüttelt und weiter behandelt. Nur wurde der Eindampfungsrückstand zunächst mit 10 ccm Alkohol aufgenommen. Davon wurde die Hälfte nochmals zur Trockne verdampft, mit Wasser aufgenommen, filtriert und im Filtrat die Kjedahlbestimmung vorgenommen. 5 ccm der alkoholischen Lösung wurden mit überschüssigem, alkoholischen Platinchlorid versetzt, der Niederschlag gründlich mit Alkohol ausgewaschen, vom Filter quantitativ in Wasser gelöst, in einem Tiegel mit etwas Salzsäure eingedampft, gewogen, schließlich verbrannt und wiedergewogen:

verbraucht 1,25 ccm $^1/_5$ n H_2SO_4 = 0,0035 g N

Platinsalz trocken = 0,0647 g; darin 0,0258 g Pt.

Die Gesamtmenge des wasserlöslichen Stickstoffs aus 6,20 g Ovolecithin betrug also 0,0070 g N (0,11 Proz.). Aus der gefundenen Menge Platin würde sich die äquivalente Menge Stickstoff zu 0,0074 g (0,12 Proz.) berechnen. Der prozentische Platingehalt in dem Platinsalz stimmt zwar nicht auf reines Cholinplatinchlorid, beweist aber jedenfalls, daß die gefällten Basen niedriges Molekulargewicht besaßen.

II. Umkristallisieren des Lecithincadmiumchlorids.

Schon Erlandsen [2]) hat gezeigt, daß die Chlorcadmiumverbindung des Lecithins durchaus nicht mehr die theoretisch verlangte Konstitution besitzt. Ich glaubte, daß diese Verbindung doch vielleicht eine Möglichkeit bieten würde, zu einem reinen Lecithin zu gelangen, wenn man das reine Doppelsalz von den teilweise zersetzten

1) Gilson. Beiträge zur Kenntnis des Lecithins. — Zeitschr. f. physiol. Chemie 12, 1888, S. 585, 591 ff.

2) loc. cit., S. 116 ff.

Nebenprodukten trennen könnte. Diese Aussicht schien gegeben durch die Angabe von Willstätter und Lüdecke[1]), daß sich das Lecithinchlorcadmium in ausgezeichneter Weise aus einem Gemisch von 1 Volumen Essigester, 0,4 Volumen Alkohol und 0,1 Volumen Wasser umkristallisieren läßt.

Chlorcadmium des Handels wurde aus wässerigem Aceton zweimal umkristallisiert und im Vakuumexsikkator 15 Stunden lang getrocknet; danach hatte es einen Chlorgehalt von 38,55 Proz. (theoretisch für $CdCl_2$: 38,81 Proz); seine wässerige Lösung reagierte absolut neutral. Von diesem Präparat wurde eine genau 1prozentige Lösung in absolutem Alkohol bereitet. — 8,3 g Ovolecithin (das gleiche Präparat von E. Merck wie in den vorhergehenden Versuchen mit 3,60 Proz. P und 1,86 Proz. N) wurden in 120 ccm kalten absoluten Alkohols gelöst und von einigen Flöckchen ungelösten Materials abfiltriert. Zu dem klaren Filtrat wurden 190 ccm der 1prozentigen Chlorcadmiumlösung gegeben (0,95 Äquivalente $CdCl_2$ auf 1 Äquivalent N): während der Bildung des feinflockigen Niederschlags wurde lebhaft durchgeschüttelt, darauf sofort zentrifugiert, der Niederschlag auf der Zentrifuge einmal mit absolutem Alkohol gewaschen.

Die Mutterlauge enthielt 1,44 g Trockensubstanz mit 0,032 g P (2,22 Proz.); der Waschalkohol 0,61 g Trockensubstanz mit 0,019 g P (3,14 Proz.). Der Niederschlag wurde in der Essigestermischung heiß gelöst und durch ein erwärmtes Filter filtriert; das klare goldgelbe Filtrat wurde in kühle Temperatur gestellt. Die Ausscheidung erfolgte in gleichmäßig großen, traubenförmig aneindergelagerten Kügelchen: 1. Kristallisation. Sie wurde abgesaugt, gewaschen, von neuem in kochender Essigestermischung gelöst, wobei ein schmierig-öliger Bodensatz ungelöst hinterblieb, von dem die überstehende klare Lösung leicht durch Dekantieren und Filtrieren getrennt werden konnte. Beim langsamen Abkühlen schied sich die 2. Kristallisation in Form mikroskopisch kleiner, wohlausgebildeter, nadelähnlicher Kriställchen von einheitlicher Größe aus, die vielfach morgensternartig zusammengelagert waren. Die Kriställchen wurden abgesaugt, mit Essigestermischung gewaschen und nochmals umkristallisiert. Die 3. Kristallisation war in ihrem Aussehen vollkommen identisch mit der zweiten. Die Substanz wurde im Vakuum über Schwefelsäure und Paraffin getrocknet

1) Zur Kenntnis des Lecithins. — Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 37, 3, 1904, S. 3755.

(1,5 g). Sie war so gut wie farblos, veränderte sich im Schmelzpunktröhrchen bis 225° kaum, zersetzte sich zwischen 225° und 230°. Dagegen schmolz die Substanz vor dem Lösen in warmer Essigestermischung, ebenso schien die Abscheidung beim Abkühlen stets zuerst ölig zu erfolgen.

Kristallisation 1 und 3 wurden der Analyse auf Phosphor und Cadmium unterworfen. Die vakuumtrockene Substanz wurde mit dem Neumannschen Säuregemisch (gleiche Teile konzentrierter Schwefel- und Salpetersäure) verbrannt, die mit Wasser verdünnte Lösung in zwei gleiche Teile geteilt. In der einen Hälfte wurde der Phosphor nach Neumann bestimmt. Die andere Hälfte wurde mit Schwefelwasserstoff behandelt, der Niederschlag von Cadmiumsulfid abfiltriert, gewaschen, in Salzsäure gelöst, im Platintiegel eingetrocknet und mit einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure behutsam abgeraucht; das gebildete Cadmiumsulfat wurde gewogen.

Die Resultate waren:

1. Kristallisation: 0,2619 g gaben z. Hälfte 0,0362 g $CdSO_4$ = 0,0195 g Cd
verbrauchten z. Hälfte 8,3 ccm $\frac{1}{2}$ n NaOH = 0,0046 g P
3. Kristallisation: 0,1711 g gaben z. Hälfte 0,0303 g $CdSO_4$ = 0,0155 g Cd
verbrauchten z. Hälfte 2,4 ccm $\frac{1}{2}$ n NaOH = 0,0013 g P

Die 1. kuglige Kristallisation enthielt also 3,5 Proz. P und 14,9 Proz. Cd, die 3. nadelförmige 1,6 Proz. P und 19,1 Proz. Cd. Die Theorie würde für ein einfaches Doppelsalz des Distearyllecithins mit einem Äquivalent Chlorcadmium erfordern: 3,13 Proz. P und 11,32 Proz. Cd.

Es geht aus diesen Analysen hervor, daß trotz der schönen Kristallform die Zusammensetzung der Lecithinchlorcadmiumverbindung während des Umkristallisierens fortwährend weitgehende Veränderungen erfährt. Auch der geringste chemische Eingriff scheint mit einer teilweisen Zersetzung des — mindestens im unreinen Zustande — höchst labilen Lecithinmoleküls einherzugehen.

XXXIV.

Aus der medizinischen Universitätsklinik in Jena.
Direktor: Geh. Med.-Rat Professor Stintzing.

Über die Beziehungen zwischen Körperarbeit und der Masse des Herzens und seiner Teile.

Von

Prof. Dr. J. Grober, I. Assistent.

(Mit 2 Abbildungen.)

Die Frage nach der Arbeitshypertrophie des Herzens ist experimentell bisher nur von Külbs (1) angefaßt werden. Er ließ von 2 Hunden aus dem gleichen Wurf den einen in engem Käfig aufwachsen, den andern während derselben Zeit regelmäßig an einem Hundegöpel arbeiten. Das Herz des Arbeitstieres wies am Ende des mehrmonatlichen Versuches eine wirkliche und bedeutende Arbeitshypertrophie auf, d. h. es war noch stärker gewachsen als die natürlich gleichfalls an Masse vergrößerte Skelettmuskulatur. Demonstration, Wägung und Abbildung zeigten deutlich den Unterschied der beiden Herzen.

Durch die Arbeiten der Moritzschen Schüler, namentlich Schieffers (2), hat die Frage weitere Förderung erfahren. Wir wissen jetzt nicht nur ganz sicher, daß körperliche Arbeit beim jugendlichen oder besser beim jungen Individuum bis zur Vollendung der Reife eine physiologische Vergrößerung des Herzmuskels herbeiführt, sondern wir können sie orthodiagraphisch auch in jedem Augenblick darstellen und vergleichen.

Aus äußeren Gründen war Külbs verhindert gewesen, die Herzen seiner Versuchshunde nach der Methode von W. Müller zu zerlegen, zu präparien und zu wiegen. Bei einer andern Gelegenheit habe ich schon darauf hingewiesen, daß es ohne die Anwendung dieser Methode nicht möglich ist, eine genaue Wägung auch des ganzen Herzens vorzunehmen. Vorzüglich aber ist bedauerlich, daß die Gewichte oder besser die Massen der einzelnen

Herzteile bei den Külbsschen Hunden nicht bekannt geworden sind, weil sie über den Anteil der einzelnen Kammern, überhaupt der Einzelteile des Herzens an seiner Hypertrophie Aufschluß gegeben hätten. In einer früheren Arbeit (3) habe ich versucht, diese Fragen auf eine andere Weise zu lösen: indem ich nämlich bei phylogenetisch miteinander zusammenhängenden Tierarten, die unter sehr verschiedenen Lebensbedingungen existieren, die einzelnen Herzteile wog. Bei diesen Untersuchungen, die an Stallkaninchen, wilden Kaninchen und an Hasen vorgenommen wurden, ergab sich, daß das proportionale Herzgewicht entsprechend dem Grade der körperlichen Tätigkeit, namentlich des Laufens, unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen der drei Tierarten, wächst, daß aber anscheinend aus besonderen Gründen, nämlich weil bei dem äußerst raschen Laufen der Tiere, namentlich der Hasen, der kleine Kreislauf durch das nach solchen Anstrengungen auftretende physiologische Emphysem stark belastet wird, der rechte Ventrikel im Verhältnisse, nicht absolut, zum linken mehr hypertrophiert. Das ließen die gewonnenen Zahlenreihen ohne weiteres erkennen.

Diese besonderen Verhältnisse des Laufens sind aber nicht bei jeder körperlichen Arbeit gegeben. Im Gegenteil hat man sowohl bei klinischen Untersuchungen wie bei Sektionen und bei orthodiagraphischen Aufnahmen am ehesten den Eindruck, als wenn, falls überhaupt an eine derartige Hypertrophie gedacht werden darf, der linke Ventrikel am meisten vergrößert erscheine. Doch hat gerade die Anwendung der exakten W. Müllerschen Methode wiederholt gezeigt, wie vorsichtig man in dieser Hinsicht mit der Beurteilung des Augenscheins sein muß. Es lag daher nahe, an eine Wiederholung der Külbsschen Versuche zu denken und bei den Tieren eine Wägung auch der einzelnen Herzteile vorzunehmen. Über solche Untersuchungen, die sich freilich in mancher Hinsicht von der Anordnung meines Vorgängers unterscheiden, soll im folgenden berichtet werden.

Das Proportionalgewicht des Hundeherzens wird von K. für seine beiden Kontrollhunde auf 0,6 und 0,55 angegeben. Andere Daten von gesunden Hunden waren in der physiologischen und zoologischen Litteratur nicht aufzufinden. Ich habe versucht, mehr Zahlen für das Proportionalgewicht des Hundeherzens zu erhalten. Im Laufe des letzten Jahres habe ich es bei allen Tieren, die im Laboratorium der Klinik zu anderen Untersuchungen verwendet worden waren und an Tieren, die in den Tierställen spontan an

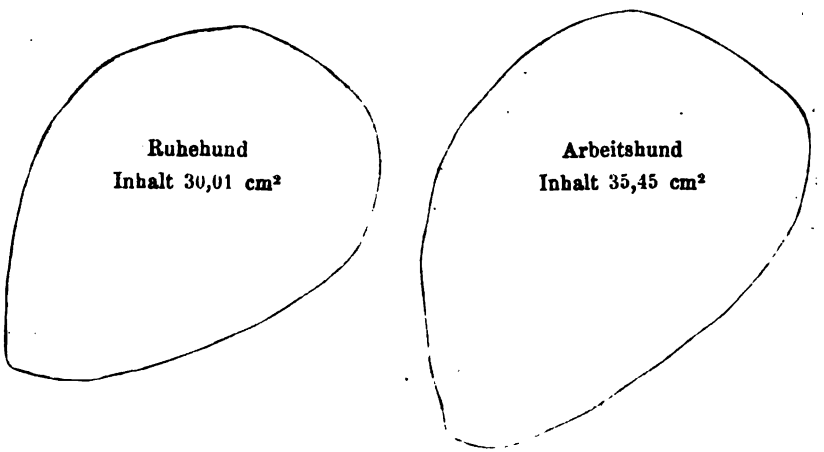
Krankheiten starben, bestimmt. Aus diesen (6) Bestimmungen ergibt sich als Mittel 0,583, ein Wert, der mit denen von Külbs ganz gut übereinstimmt. Die einzelnen Zahlen bei den verschiedenen Tieren aber weichen stark voneinander ab, was sich leicht dadurch erklärt, daß unter dem Einfluß von natürlichen und experimentell erzeugten Krankheitsbedingungen, namentlich wenn sie längere Zeit andauern, das Körper-, wie das Organgewicht schwanken muß. Im allgemeinen nimmt man nach bekannten Untersuchungen an, daß bei Inanition — und im wesentlichen dürfte es sich auch unter den angegebenen Bedingungen darum handeln — das Herz am allerletzten an Gewicht verliert. Ob das aber für alle Krankheitszustände zutrifft, namentlich wenn lokale Erkrankungen besondere Anforderungen an das Organ stellen, darf billigerweise bezweifelt werden. Die Zahl der von mir gewonnenen Bestimmungen ist unter solchen Verhältnissen zu klein, um einen entscheidenden Wert auf die daraus gewonnenen Durchschnittszahlen für die einzelnen Herzteile zu legen.

Aus gleichem Grunde kann ich einen über 4 Monate durchgeführten Versuch, an 2 Hunden gleichen Wurfs nach verschiedenem Maß von Muskelarbeit, Herzgewicht und Gewicht der einzelnen Herzabschnitte zu bestimmen nicht verwerten, weil das eine der Tiere am Ende des Versuches erkrankte und wie die Sektion ergab, solche krankhaften Veränderungen aufwies, daß ein Vergleich mit dem andern Tier nicht zulässig war. Ich habe denselben auch nicht in die Schlußtabelle aufgenommen.

Die entscheidenden Untersuchungen wurden folgendermaßen ausgeführt. Von 6 jungen Hunden gleichen Wurfes, 6 Wochen alt, von ungefähr gleicher Größe und gleichem Gewicht wurden 4 zu gleicher Zeit getötet (am 2. 4. 1908) und an ihnen die in der Tabelle Rubrik 1—4 angegebenen Werte bestimmt. Die beiden anderen Tiere blieben am Leben, wurden durchaus gleichmäßig nach Quantität und Qualität ernährt, aber ganz verschieden gehalten. Der eine, in der Tabelle als Ruhetier bezeichnet, wurde im Tierstall in einer ziemlich kleinen Abteilung gehalten, in der er sich nur mäßig bewegen konnte. Da es in diesem Raum dunkel und ruhig war, so gewöhnte sich das Tier auch alsbald — nach anfänglichem Sträuben — an das ruhige Verhalten. Vom 7. 4. bis 15. 8. also über 6 Monate hat der Versuch gedauert. Am gleichen Tage wurde der andere Hund, in der Tabelle als Arbeitstier bezeichnet, mit anderen größeren Hunden zusammen in den Hof des besonders gelegenen Hundestalles gebracht, wo er mit ihnen zusammen, später

auch allein und alsdann völlig freigelassen, den ganzen Tag umher lief und sprang; in den beiden letzten Monaten des Versuchs, der genau so lange dauerte wie am Ruhetier, wurde das Tier häufig veranlaßt, längere d. h. stundenlange Wege auch auf unebenem Terrain zu machen, wobei Steigungen bis zu 200 Meter vorkamen. Während Külbs seine Arbeitstiere an einem Hundegöpel Muskeltätigkeit leisten ließ, habe ich — ohne diesen komplizierten Apparat — versucht den Unterschied zwischen Ruhe- und Laufhund auf die angegebene lebensgemäßere Weise zu betonen. Die Entwickelung der beiden Tiere war eine höchst verschiedene; das drückt sich u. a. in ihren Gewichten aus. Sie wogen am

	Ruhehund	Laufhund
7. 4.	1279	1580
28. 4.	2700	2300
26. 5.	4500	3700
3. 7.	4250	5600
15. 8.	5275	7300



Orthodiagraphische Aufnahmen in rechter Seitenlage.

Diese Verschiedenheit des Gewichtes bei Organismen, die sich in der Entwickelung befinden, ist nach früheren Untersuchungen unter solchen Umständen nichts Ungewöhnliches. Der in der Ruhe lebende Hund ist in seiner Entwickelung zurückgeblieben. Die gleichmäßige reichliche Nahrung hatte beiden ermöglicht, ein zwar nicht übermäßiges, aber doch ziemlich wohl ausgeprägtes Unterhautfettpolster zu bilden, das mit der Haut gemeinsam gewogen, bei beiden Tieren ein nur um wenige Gramm differierendes Gewicht hatte.

Am Ende des Versuches sind bei beiden Tieren orthodiagraphische Aufnahmen gemacht worden; die Ausmessung des Flächeninhalts des Herzschattens ergab eine deutliche Differenz zugunsten des Laufhundes: er zeigte eine Silhouette von 35,45 cm² Flächeninhalt, der Ruhehund nur von 30,01 cm². Die Differenz kam, wie die Figur zeigt, im wesentlichen auf Rechnung der linken Herzhälfte.

Dieser Andeutung entsprechen nun auch die Werte, die durch die exakte Zerteilung, Präparation und Wägung nach der Müllerschen Methode gewonnen wurden. Das Proportionalgewicht des Herzens betrug bei dem Ruhehund 5,52, wenn das Körpergewicht gleich 1000 gesetzt wird, bei dem Laufhund aber 6,20.

Dieser Zuwachs wurde im wesentlichen vom linken Ventrikel bestritten. Denn berechnete man den Anteil der rechten und der linken Herzkammer am ganzen Organgewichte, das gleich 1 gesetzt wurde, so betrugen diese Werte bei dem Ruhehund für den rechten Ventrikel 0,240, für den linken 0,310, während bei dem Lauftier die gleichen Zahlen 0,225 und 0,372 lauten. Die linke Kammer hatte also relativ — übrigens, wie die Tabelle zeigt auch absolut — zu-, die rechte relativ abgenommen.

Auch die Berechnung des Proportionalgewichts der beiden Herzteile bezogen auf das Körpergewicht = 1000, zeigt ähnliches: der linke Ventrikel ist bei dem Arbeitshund gleich 2,31, der rechte gleich 1,39 zu setzen, während die Zahlen für das andere Tier 1,72 und 1,31 lauten. Die bedeutende Hypertrophie der linken Kammer tritt dabei deutlich hervor.

Man kann das vielleicht noch besser erkennen, wenn bei beiden Tieren das Gewicht des linken Ventrikels gleich 1 gesetzt wird; dann ist das entsprechende Gewicht der anderen Kammer bei ihnen verschieden: nämlich bei dem Ruhehund, weil hier der linke Ventrikel kleiner ist 0,762, bei dem anderen Tier 0,602.

Es kann also keinem Zweifel unterliegen, daß Ruhe- und Arbeitstier sich bezüglich ihres Herzens darin unterscheiden, daß die Gesamtmasse des Herzens größer wird, was auch schon die orthodiagraphische Untersuchung wahrscheinlich gemacht hat, wobei aber eine etwaige Dilatation bei vermehrter Blutfüllung nicht ausgeschlossen werden konnte, und daß dieses Wachstum im wesentlichen durch eine Massenzunahme des linken Ventrikels bedingt wird, hinter dem der rechte, der zwar absolut auch gewachsen ist, zurückbleibt.

Dieser Befund stimmt mit unseren bisherigen auf klinische Beobachtungen gestützten Anschauungen gut überein. Es kann wohl

keinem Zweifel unterliegen, daß es sich dabei um eine Reaktion des lebenskräftigen, sowieso noch im Wachstum befindlichen Ventrikels auf gesteigerte Arbeitsansprüche, durch Steigerung von Pulszahl, Blutmenge und Blutdruck, handelt. Der Befund weicht aber von dem von mir bei der Entwickelungsreihe: wildes Kaninchen, Stallkaninchen, Hase, festgestellten wesentlich ab; ich habe aber damals hervorgehoben, daß und inwiefern bei der vorwiegenden Muskeltätigkeit jener Tierarten, bei dem äußerst raschen Entweichen vor ihren Verfolgern im Kampf ums Dasein in der freien Natur, der kleine Kreislauf in ganz besonderem Maße belastet wird, wodurch sich die auffällige Hypertrophie der rechten Herzkammer wohl erklären läßt. Eine solche Belastung spielt aber bei der in diesen Versuchen zur Anwendung gekommenen Muskeltätigkeit keine Rolle; hier ist es der große Kreislauf, der größere Anforderungen an das Herz stellt, deshalb wächst die Masse des für ihn direkt verantwortlichen Herzteils.

Nr.	Körpergewicht K	Herzgewicht H	Gewicht des linken Ventrikels L	Gewicht des rechten Ventrikels R	$\frac{L \times 1}{H}$	$\frac{R \times 1}{H}$	$\frac{R \times 1}{L}$	$\frac{H \times 1000}{K}$	$\frac{L \times 1000}{L}$	$\frac{R \times 1000}{K}$	Bemerkungen
1	1115	6.0	2.1	1.25	0.350	0.208	0.595	5.38	1.88	1.21	
2	1548	9.15	3.35	1.70	0.366	0.197	0.507	5.91	2.16	1.10	Kontrolltiere
3	1215	6.90	2.45	1.35	0.355	0.196	0.551	5.68	2.01	1.11	
4	1228	8.60	3.15	1.55	0.366	0.183	0.492	7.00	2.57	1.25	
Durchschnitt					0.359	0.196	0.536	5.99	2.15	1.17	
5	7300	45.25	16.85	10.15	0.372	0.225	0.602	6.20	2.31	1.39	Arbeitstier
6	5275	29.15	9.05	6.90	0.310	0.240	0.762	5.52	1.72	1.31	Ruhetier

Literatur.

1) Külbs. Exper. über Herzmuskel u. Arbeit. Arch. f. exp. Pathol. und Pharm., Bd. 55, S. 288.

2) Schieffer, Herzvergrößerung infolge Radfahrens. Deutsch. Arch. für klin. Med., Bd. 89, S. 604.

3) Grober, Untersuchung zur Arbeitshypertrophie des Herzens. Ebenda, Bd. 91, S. 502.

XXXV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Über die Nerven- und Muskelwirkung des Cyannatriums beim Kaltblüter.

Von

Dr. S. Dontas aus Athen.

Die gestellte Aufgabe war, die Wirkungen des Cyan-ions auf die peripheren Nerven und die kontractile Substanz des Skelettmuskels genauer zu untersuchen und die quantitativen Verhältnisse dieser Wirkungen festzustellen. Als Versuchstiere dienten Esculenten.

Wie beim Warmblüter so verläuft auch beim Frosch die Vergiftung mit Blausäure oder einem Alkalicyanid unter dem Bilde einer zentralen Lähmung. Prägnante Reizungserscheinungen gehen nach den bisherigen Beobachtungen beim Kaltblüter der Lähmung nicht voraus und eine Beeinflussung der peripheren Nerven und der Skelettmuskeln durch das Gift ist meines Wissens am lebenden Tiere noch nicht nachgewiesen worden.

In einer ersten Versuchsreihe verfolgte ich zunächst die Wirkungen der Cyannatriums am lebenden Tiere und ermittelte hierbei zugleich die kleinste toxische und tödliche Giftmenge für Esculenten.

Die kleinste toxische Dosis beträgt pro 1.0 g Körpergewicht ca. 0.02 mg, die kleinste tödliche ca. 0.06 g.

Für Cyankalium geben Heymans und Masoin[1]) bei Winterfröschen (Temporarien) ebenfalls ca. 0.06 mg pro 1 g Körpergewicht als kleinste tödliche Dosis an.

Über die Symptome und den Verlauf der Vergiftung möge das Folgende etwas genaueren Aufschluß geben. Fast unmittelbar nach der subkutanen Injektion einer etwas größeren Giftmenge (ca. 0.01 g) wird die Atmung unregelmäßig; nach wenigen Minuten verlangsamt sich die Atemfrequenz und alsbald treten Atmungspausen ein, die stetig an Dauer zunehmen. Die nach solchen längeren Atmungs-

1) Arch. internat. d. Pharmacodyn. 3. 85.

stillständen wieder einsetzenden Atmungsbewegungen waren häufig von starken Muskelzuckungen am ganzen Körper begleitet. Etwa 20—40 Minuten nach der Vergiftung verschwindet immer zuerst der Cornealreflex und erst weitere 10—30 Minuten später erfolgt die definitive Suspension der Atmung. Nach Ablauf einer Stunde sind außerdem in der Regel auch Willkürbewegungen und Reflexerregbarkeit vollständig aufgehoben. Von diesem Zeitpunkt an kann man gewöhnlich noch 4—6 Stunden lang Herzkontraktionen am Thorax des Tieres wahrnehmen.

Versuche an Kaltfröschen ergaben, daß hier die Wirkung des Cyannatriums bei annähernd gleicher Höhe der kleinsten tödlichen Dosis viel langsamer verläuft als bei Warmfröschen und daß in der Regel der allgemeinen Lähmung ein mehr oder weniger prägnantes Krampfstadium vorangeht, in welchem tetanische Streckungen und einmal exquisite klonische Krämpfe mit Schreireflex zur Beobachtung kamen.

Die näheren Daten einiger Versuche sind nachstehend in Tabelle I und II zusammengefaßt.

Tabelle I. Warmfrösche.

Versuchsnummer	Körpergewicht in g	Injizierte Menge NaCy in g	auf 1,0 g Körpergew. entfallende Menge NaCy in mg	Atmungsstillstand nach Minuten	Vollständige Lähmung nach Minuten	Erholung nach	Tod nach Minuten
1	62	0.01	0.16	30	30	—	?
2	62	0.01	0.16	20	30	—	300
8	68	0.01	0.147	30	40	—	?
9	70	0.01	0.142	40	45	—	?
4	78	0.01	0.128	50	55	—	300
7	82	0.01	0.122	40	50	—	270
3	75	0.005	0.066	30	40	—	300
6	78	0.005	0.064	30	45	—	330
5	70	0.0013	0.0178	—	—	18 Stunden	—

Tabelle II. Kaltfrösche.

Versuchsnummer	Körpergewicht in g	Injizierte Menge NaCy in g	auf 1.0 g Körpergew. entfallende Menge NaCy in mg	Atmungsstillstand nach	Vollständige Lähmung nach	Tod nach
1	70	0.01	0.142	$2^h 45'$	6^h	12^h
2	72	0.01	0.138	3^h	5^h	12^h
3	76	0.01	0.131	$2^h 45'$	6^h	10^h
4	65	0.005	0.077	$7^h 45'$	8^h	12^h
5	65	0.005	0.077	9^h	?	25^h
6	87	0.025	0.0287	48^h	52^h	?

Um zu erfahren, ob durch die Wirkung des Cyannatriums vom Kreislauf aus die Erregbarkeit der peripheren Nerven und des Skelettmuskels beeinflußt wird, sind zunächst in einigen Versuchen, nachdem infolge subkutaner Injektion von Cyannatrium komplete Lähmung und Aufhebung aller Reflexe erfolgt war, die Gastrocnemiusnervmuskelpräparate hergestellt und auf ihre Erregbarkeit geprüft worden. Die Resultate waren variabel. In der Regel verhielten sich die Präparate wie normale, in einigen Fällen aber war die indirekte Reizbarkeit vollständig aufgehoben.

Ich habe dann in einer weiteren Versuchsreihe das Verhalten des Nervmuskelapparates während des Verlaufes der Vergiftung am lebenden Tiere verfolgt. An dem in der Bauchlage fixierten Frosch wurde durch eine kleine Hautwunde in der oberen Schenkelhälfte eine Platinhartgummielektrode um den (nicht durchschnittenen!) N. ischiadicus gelegt und die mit sorgfältiger Vermeidung von Blutung präparierte Achillessehne mit dem Hebel des Myographions in Verbindung gesetzt.

Unmittelbar nach der Vergiftung zeigte sich in der Regel eine deutliche Zunahme der Zuckungshöhe bei indirekter und direkter Reizung. Während der ersten 20—50 Minuten der Vergiftung war die Reizung des N. ischiadicus von Reflexzuckungen in den übrigen Körperteilen begleitet, die allmählich an Stärke abnahmen und nach spätestens einer Stunde mit dem Eintritt der allgemeinen Lähmung ganz wegfielen.

Im übrigen war nach Vergiftung mit etwas größeren Mengen des Giftes (von ca. 0.1 mg p. 1.0 g an) eine sehr langsam aber stetig fortschreitende Abnahme der indirekten Reizbarkeit des Muskels bis zur totalen Aufhebung derselben (auch bei Reizung mit starken tetanisierenden Strömen) zu konstatiren. Die direkte Reizbarkeit blieb dabei in der Regel ganz unverändert. Nach Vergiftung mit kleineren Dosen (0.05 mg p. 1.0 g) blieb auch die indirekte Reizbarkeit erhalten. Nach Einspritzung der Giftlösung in die Vena cutanea magna erfolgte die Aufhebung der Erregbarkeit des N. ischiadicus nicht rascher als nach subkutaner Injektion.

Nähere Versuchsdaten sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Diese Versuchsergebnisse sprechen dafür, daß Cyannatrium auch die peripheren (motorischen) Nerven beeinflußt. Mit Rücksicht auf die verhältnismäßig langen Zeiträume, nach welchen, wie Tabelle 3 zeigt, in der Mehrzahl der Versuche die Reizbarkeit des N. ischiadicus aufgehoben wurde, sind die erhaltenen Resultate allerdings nicht ganz einwandfrei und nur mit Vorsicht zu verwerten. Der Verdacht

ist nicht auszuschließen, daß die durch die Herzwirkung größerer Dosen des Giftes bedingten Zirkulationsstörungen bei längerer Dauer des Versuches die Erregbarkeit des peripheren Nervenapparates irgendwie schädigen können.

Tabelle III.

Versuchs-nummer	Körper-gewicht	Injicierte Menge NaCy in g	Auf 1.0 g Körper-gewicht entfallende Menge NaCy in mg	N. ischiadicus vollständig unerregbar nach	Bemerkungen
7	70	0.02	0.28	5h 25′	
5	72	0.02	0.277	6h 40′	
6	110	0.02	0.18	5h 15′	Intravenöse Injektion des Giftes.
1	82	0.01	0.122	2h 10′	
4	95	0 01	0.105	4h	
3	90	0.005	0.055	—	Ischiadicus noch n. 9h 30′ gut reizbar
2	79	0.004	0. 5	—	„ „ „ 7h 20′ „ „

Auf alle Fälle war aus den bisherigen Versuchen zu entnehmen, daß bei der Vergiftung des Tieres vom Kreislaufe aus die peripheren Nerven und Skelettmuskeln im Vergleich mit dem zentralen Nervensystem erst nach viel länger dauernder Einwirkung des Giftes beeinflußt werden. Es kann dies darauf beruhen, daß einerseits die Empfindlichkeit der Zentralorgane für die Wirkung des Giftes eine sehr viel größere als diejenige des peripheren Nervenmuskelapparates ist und andererseits vielleicht im Blute und in den Geweben die Entgiftung durch Zersetzung des Cyannatriums stetig in erheblicherem Maße stattfindet. Zur Aufklärung der Wirkung des Cyan-ions auf Nerven und Muskeln erschien es daher geboten, Versuche anzustellen, bei welchen man das Gift ohne Vermittelung des Blutes und Kreislaufs direkt auf die betreffenden isolierten überlebenden Organe einwirken ließ.

Die erste derartige Versuchsreihe wurde so angeordnet, daß man den im Zusammenhang mit dem N. ischiadicus präparierten M. gastrocnemius in ein für den Muskel isotonisches Bad versenkte, das aus Ringerscher Flüssigkeit mit wechselndem Gehalt an Cyannatrium bestand. Der Nerv war außerhalb des Giftbades in einer feuchten Kammer auf Platinhartgummieektroden gebettet und der Apparat so eingerichtet, daß der Muskel ohne Öffnung der feuchten Kammer zeitweilig aus dem Giftbade entfernt und so jederzeit indirekt oder direkt elektrisch gereizt werden konnte. Unter diesen Versuchsbedingungen wird die indirekte Erregbarkeit des Muskels noch bei einer Konzentration des Giftbades von 0.005 Prozent Cyannatrium vollständig aufgehoben, so daß auch tetanisierende

Reizung des Nerven bei 0 Rollenabstand keine Kontraktion des Muskels mehr auslöst. Noch schwächere Konzentrationen gaben wegen zu langer Versuchsdauer keine brauchbaren Resultate mehr. In Konzentrationen von 0.5 bis 0.3 Prozent bewirkt Cyannatrium sofort eine starke tonische Kontraktur des Muskels und hebt im Verlaufe von 16—80 Minuten mit der indirekten zugleich auch die direkte Erregbarkeit des Muskels auf. Konzentrationen unter 0.25 Prozent verursachen keine Kontraktur sondern eine merkliche Dehnung des Muskels und lassen die direkte Erregbarkeit des Muskels unverändert. Die Zuckungskurve derart vergifteter Muskeln ist verlängert, zweigipflig und hat Ähnlichkeit mit der Zuckungskurve des mit Veratrin vergifteten Muskels. Die Aufhebung der indirekten Reizbarkeit war durch Auswaschen des Präparates mit frischer Ringerlösung nicht wieder rückgängig zu machen. Einmal gelang es, bei einem Präparat, das in 0.3 prozent. Lösung indirekt und direkt unerregbar geworden war, durch Auswaschen mit Ringerscher Lösung die direkte Reizbarkeit wiederherzustellen.

Genauere Versuchsdaten sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Nur in Versuch 1 kam eine hypertonische Lösung zur Verwendung.

Tabelle IV.

Versuchsnummer	Konzentration an Cyannatrium in %	Verhalten des Muskels	Erregbarkeit ist aufgehoben indirekt nach	Erregbarkeit ist aufgehoben direkt nach	Verhalten nach Waschung mit Ringerscher Lösung
1	1.0	sofort Kontraktur	16′	16′	keine Erholung
2	0.5	" "	16′	16′	" "
3	0.5	Kontraktur	56′	56′	" "
4	0.5	"	26′	26′	" "
5	0.4	"	55′	55′	
6	0.3	"	1 h 20′	1 h 20′	Direkt wieder reizbar nach 20′
7	0.25	"	1 h 19′	—	keine Erholung
8	0.1	keine Kontraktur Dehnung	1 h 22′	—	" "
9	0.05	"	3 h 10′	—	" "
10	0.025	"	4 h	—	" "
11	0.01	"	2 h 30′	—	" "
12	0.005	"	5 h	—	" "

Der nervöse Apparat ist sonach dem Cyanion gegenüber bedeutend empfindlicher als die kontraktile Substanz. Die Konzentrationsgrenze liegt für den Muskel bei 0.25 Prozent, für den Nerven bei 0,005 Prozent, letzterer wäre demnach ca. 50 mal empfindlicher. Es bleibt zunächst noch unentschieden, inwieweit bei der Aufhebung der indirekten Erregbarkeit die intramuskulären Nervenstämme oder die Nervenenden beteiligt sind.

Die Wirkung des Cyannatriums auf die Nervenstämme untersuchte ich in zwei Versuchsreihen, die zur gegenseitigen Kontrolle geeignet sind.

1. Am Gastrocnemiusnervmuskelpräparat wurde ein proximales Stück des Nerven, bald mit, bald ohne Querschnitt in die Giftlösung gebracht, während das distale Nervenstück von der Einwirkung des Giftes geschützt blieb. Der Nerv in seiner ganzen Länge lag auf einer Hartgummiplatte in welcher zwei Platinelektrodenpaare etwa 2 cm voneinander entfernt eingelassen waren. Die Fortleitung des Giftes im Nerven durch Kapillarität läßt sich dadurch vermeiden, daß man den Zwischenraum zwischen den Elektroden auf der Hartgummiplatte mit Vaseline oder dickflüssigem Paraffin bestreicht. So konnten bequem zwei Nervenstrecken — die proximale vergiftete und die distale nicht vergiftete auf ihre Erregbarkeit geprüft werden.

2. An frisch ausgeschnittenen N. N. ischiadici wurde mit Hilfe eines d'Arsonvalschen Spiegelgalvanometers der Demaraktions- und Aktionsstrom vor und nach der Einwirkung verschieden konzentrierter Cyannatrium — Ringerlösungen beobachtet.

Ich lasse hier die Protokolle der nach der 1. Methode ausgeführten Versuche folgen.

I. Cyannatriumlösung v. 0.7 Prozent.

Reizschwelle am proximalen (pr.) Nervenstück 380 mm [1]; am distalen (ds.) 377 mm.

3 Uhr 25 Min. Querschnitt des Nerven a. pr. Ende in die Giftlösung.
3 Uhr 45 Min. pr. unerregbar, ds. reizbar bei 277 mm. Der Nerv wird hierauf in Ringerscher Lösung gespült.
5 Uhr — Min. pr. unerregbar, ds. reizbar 300 mm.
8 Uhr — Min. pr. unerregbar, ds. reizbar 330 mm.

II. Cyannatriumlösung v. 0.7 Prozent.

Reizschwelle: pr. 350 mm, ds. 420 mm.

9 Uhr 30 Min. Das pr. Ende des Nerven (1 cm lang) in die Giftlösung.
9 Uhr 40 Min. pr. 133 mm, ds. 420 mm.
9 Uhr 50 Min. pr. unerregbar, ds. 425 mm. Spülung mit Ringerscher Lösung.
10 Uhr 25 Min. pr. unerregbar. ds. 360 mm.
11 Uhr 45 Min. pr. 80 mm, ds. 340 mm.

III. Cyannatriumlösung 0.7 Prozent.

Reizschwelle pr. 380 mm, ds. 365.

9 Uhr 55 Min. das pr. Ende des Nerven wie bei Vers. II in die Giftlösung.
10 Uhr 10 Min. pr. unerregbar, ds. 170 mm. Spülung mit Ringerscher Lsg.
10 Uhr 45 Min. pr. unerregbar, ds. 280 mm.
11 Uhr 55 Min. pr. 285 mm, ds. 313 mm.

IV. Cyannatriumlösung 0.7 Prozent.

Reizschwelle pr. 370 mm, ds. 380 mm.

1) Rollenabstand, der Kürze wegen in den Protokollen weggelassen.

11 Uhr 15 Min. Die Nervenstrecke zwischen den beiden Reizungsstellen, also ohne den Querschnitt in die Giftlösung.
11 Uhr 30 Min. unerregbar, ds. 310 mm. Spülung mit Ringerscher Lsg.
12 Uhr 25 Min. pr. 360 mm, ds. 323 mm.

V. Cyannatriumlösung 0.7 Prozent.
Reizschwelle pr. 380 mm, ds. 355 mm.

11 Uhr 30 Min., Applikation der Giftlösung wie in Vers. IV.
11 Uhr 40 Min. pr. 380 mm, ds. 425 mm.
11 Uhr 50 Min. pr. unerregbar ds. 282 mm. Spülung mit Ringerscher Lsg.
12 Uhr 30 Min. pr. unerregbar, ds. 370 mm.
1 Uhr 40 Min. pr. 300 mm, ds. 310 mm.

VI. Cyannatriumlösung 0.7 Prozent.
Reizschwelle pr. 365 mm, ds. 347 mm.

10 Uhr 20 Min. Applikation der Giftlösung wie bei IV. Die Oberfläche des Nerven ober- und unterhalb der mit dem Gift in Berührung befindlichen Stelle wurde mit dickflüssigem Paraffin bestrichen.
10 Uhr 35 Min. pr. unerregbar, ds. 385 mm. Spülung mit Ringerscher Lsg.
11 Uhr 10 Min. pr. unerregbar, ds. 348 mm.
11 Uhr 40 Min. pr. 128 mm, ds. 310 mm.
12 Uhr 10 Min. pr. 295 mm, ds. 300 mm.

VII. Cyannatriumlösung 0.35 Prozent (isotonisch in Ringer.)
Reizschwelle pr. 385 mm, ds. 370 mm.

11 Uhr 3 Min. Die proximale Hälfte des Nerven in die Giftlösung.
11 Uhr 13 Min. pr. 390 mm, ds. 415 mm.
11 Uhr 23 Min. pr. 135 mm, ds. 422 mm.
11 Uhr 33 Min. pr. unerregbar, ds. 360 mm. Spülung mit Ringerscher Lsg.
12 Uhr 25 Min. pr. unerregbar, ds. 390.
12 Uhr 45 Min. pr. 210 mm, ds. 320.
2 Uhr 20 Min. pr. 270 mm, ds. 275.

VIII. Cyannatriumlösung 0.2 Prozent isotonisch in Ringerscher Lsg.
Reizschwelle pr. 410 mm, ds. 370 mm.

9 Uhr 55 Min. proximales Ende des Nerven in die Giftlösung.
10 Uhr 15 Min. pr. unerregbar, ds. 345 mm Spülung in Ringerscher Lsg.
11 Uhr 5 Min. pr. 305 mm, ds. 300 mm.
11 Uhr 35 Min. 323 mm, ds. 328 mm.

IX. Cyannatriumlösung 0.1 Prozent isotonisch in Ringerscher Lsg.
Reizschwelle pr. 445 mm, ds. 300 mm.

10 Uhr 15 Min. proximales Ende des Nerven in die Giftlösuug.
10 „ 35 Min. pr. 327 mm, ds. 370 mm.
10 „ 45 Min. pr. 290 mm, ds. 365 mm.
10 „ 55 Min. pr. 245 mm, ds. 370 mm.
11 „ 5 Min. pr. 113 mm, ds. 345 mm.
11 „ 15 pr. unerregbar, ds. 315 mm. Spülung in Ringerscher Lösung.
11 „ 50 pr. 178 mm, ds. 310 mm.
12 „ 5 Min. 305 mm, ds. 290 mm.

X. Cyannatriumlösung 0.05 Prozent isotonisch in Ringerscher Lsg.
Reizschwelle pr. 430 mm, ds. 370 mm.

9 Uhr 30 Min. proximales Nervenende in der Giftlösung.

9 Uhr 45 Min. pr. 370 mm, ds. 385 mm.
10 „ — „ pr. 320 mm, ds. 410 mm.
10 „ 15 „ pr. 320 mm, ds. 400 mm.
10 „ 30 „ pr. 292 mm, ds. 390 mm.
10 „ 45 „ pr. 155 mm, ds. 340 mm.
11 „ — „ pr. unerregbar ds. 345 mm Spülung in Ringerscher Lsg.
11 „ 25 „ pr. 300 mm, ds. 330 mm.
11 „ 45 „ pr. 313 mm, ds. 315 mm.

XI. Cyannatriumlösung 0.025 Prozent isotonisch in Ringer.
Reizschwelle pr. 410 mm, ds. 385 mm.
9 Uhr 45 Min. proximales Ende des Nerven in die Giftlösung.
10 „ — „ pr. 387 mm, ds. 400 mm.
11 „ — „ pr. 315 mm, ds. 425 mm.
11 „ 30 „ pr. 240 mm, ds. 415 mm.
12 „ — „ pr. 135 mm, ds 370 mm.
12 „ 15 „ pr. unerregbar, ds. 330 mm Spülung in Ringerscher Lsg.
12 „ 30 „ pr. 305 mm, ds. 385 mm.

Versuch XII. Cyannatriumlösung 0,01 Proz., isotonisch in Ringerscher Lösung. Die Erregbarkeit der vergifteten Nervonstrecke wurde binnen 1 Stunde 45 Minuten nicht aufgehoben.

Versuch XIII. Cyannatriumlösung 0,005 Proz., isotonisch in Ringerscher Lösung. Die Erregbarkeit der vergifteten Nervenstrecke wurde binnen 2 Stunden 45 Minuten nicht aufgehoben.

Tabelle V.

Versuchsnummer	Konzentration an Cyannatrium in %	Die vergiftete Nervenstrecke wird unerregbar nach	Erholung durch Spülung in Ringerscher Lösung nach
1	0.7	20′	keine Erholung
2	0.7	20′	teilweise erholt nach 1 h 50′
3	0.7	15′	erholt nach 1 h 40′
4	0.7	15′	„ „ 50′
5	0.7	20′	„ „ 1 h 45′
6	0.7	15′	„ „ 1 h
7	0.35	30′	„ „ 1 h 10′
8	0.20	20′	„ „ 45′
9	0.10	60′	„ „ 30′
10	0.05	1 h 30′	„ „ 20′
11	0.025	2 h 30′	„ „ 10′
12	0.01	wird nicht unerregbar	—
13	0.005	keine Wirkung	—

Die mitgeteilten Versuche lehren, daß das Cyannatrium verhältnismäßig rasch in den Nervenstamm auch von der unverletzten Oberfläche des Nerven aus eindringt und im Bereiche der Einwirkung in Konzentrationen von 0,7 Proz. bis herab zu 0,025 Proz. die Erregbarkeit des Nerven für den elektrischen Strom um so rascher (in minimo nach 15 Minuten) vollständig aufhebt, je konzentrierter die

Giftlösung ist. Bei der schwächsten Konzentration von 0,025 Proz. wurde das Maximum der Wirkung nach 2½ Stunden erreicht. Diese Wirkung war in fast allen Versuchen umkehrbar. Die Erregbarkeit der vergifteten Nervenstrecke konnte durch Auswaschen mit Ringerscher Flüssigkeit wieder hergestellt werden; es findet also eine bleibende Schädigung des Nervenprotoplasma durch das Cyanion nicht statt.

Bei der letzten Versuchsreihe schlug ich folgenden Weg ein. Die lebhaften großen Esculenten entnommenen N. N. ischiadici wurden zunächst auf den normalen Demarkationsstrom und die negative Schwankung (Aktionsstrom) bei Reizung einer extrapolaren Nervenstrecke mit dem Induktionsstrom geprüft; hierauf kamen die Nerven in die isotonisch eventuell mit Ringerscher Lösung hergestellte Cyannatriumlösung, worauf in bestimmten Zeitintervallen die Prüfung am Galvanometer wiederholt wurde. Der Nervenstrom leitete sich in üblicher Weise vom Quer- und Längsschnitt des Nerven durch unpolarisierbare Tonstiefelelektroden zum d'Arsonvalschen Spiegelgalvanometer ab; die Reizung des Nerven geschah durch Platinelektroden. Die Messung des Demarkationsstroms erfolgte durch Kompensation mittels eines mit Schieber versehenen 1 m langen Platiniridiumdrahtes, durch welchen der Strom eines Daniellschen Elementes floß. Ich kann indessen davon absehen die Resultate aller dieser Messungen in den Protokollen anzuführen, da sie für den Verlauf der Vergiftung des Nerven ohne wesentliche Bedeutung sind, und mich darauf beschränken, die Beobachtungen der negativen Schwankung zu registrieren, die einfach an der auf eine Skala projizierten Spiegelablenkung abgelesen wurde. Es folgen zunächst die Versuchsprotokolle.

I. Normaler Ischiadicus. Demark. Strom 0,02 Daniell. Negative Schwankung bei Reizung mit 150 mm RA. **20** Teilstriche

4 Uhr 20 Min. Nerv in die Cyannatriumlösung (0,7 Proz.).
4 „ 20 „ Neg. Schwankg. b. Reizung m. 150 RA[1]) 15 T.
4 „ 45 „ „ „ „ „ 0 „ **0** „ Nerv i. Ringer
5 „ 5 „ „ „ „ „ 0 „ 0 „
6 „ 10 „ „ „ „ „ 0 „ 0 „
6 „ 35 „ „ „ „ „ 0 „ **3** „
10 „ — „ „ „ „ „ 0 „ 5 „

II. Normaler Ischiadicus. Demarkationsstrom 0,028 Dan.

4 Uhr 35 Min. Neg. Schwankg. bei Reizung mit 150 mm RA 15 T.
4 „ 40 „ Der Nerv kommt in die Giftlösung (0,7 Proz.).
4 „ 50 „ Neg. Schwankg. b. Reiz. m. 0 mm RA 5 T.
5 „ — „ „ „ „ „ 0 „ „ **0** „ Nerv i. Rin-
5 „ 20 „ „ „ „ „ 0 „ „ 0 „ [gersch. Lsg.

1) RA = Rollenabstand.

5 Uhr 50 Min. Neg. Schwank. b. Reiz. mit 0 mm RA 5 T.
6 „ 5 „ „ „ „ „ 0 „ „ 15 „
„ „ „ „ 100 „ „ 10 „
„ „ „ „ 150 „ „ 5 „

III. Normaler Ischiadicus Demark. Str. 0,026 Dan.
10 Uhr 45 Min. Neg. Schwankg bei Reizung mit 150 mm RA 25 T.
10 „ 50 „ Der Nerv kommt in die Giftlösung (0,7 Proz.).
11 „ — „ Neg. Schwankg. b. Reizg. m. 0 mm RA 0 T. Nerv i. Rin-
11 „ 25 „ „ „ „ „ 0 „ „ 0 „ [gersch. Lsg.
11 „ 45 „ „ „ „ „ 0 „ „ 15 „
„ „ „ „ 150 „ „ 5 „
12 „ — „ „ „ „ „ 150 „ „ 15 „
12 „ 15 „ „ „ „ „ 150 „ „ 20 „

IV. Normaler Ischiadic. Demark. Str. 0,026 Dan.
10 Uhr 40 Min. Neg. Schwkg. b. Reizg. m. 150 mm RA 25 T. Nerv i. d. Gift-
[lösg. 0,35 Prz.
10 „ 55 „ „ „ „ „ 0 „ „ 0 „ Nerv in Rin-
11 „ 20 „ „ „ „ „ 0 „ „ 10 „ [gersch. Lösg.
11 „ 40 „ „ „ „ „ 150 „ „ 25 „

V. Norm. Ischiadicus. Demark. Str. 0,011 Dan.
10 Uhr 45 Min. Neg. Schwkg. b. Reizg. m. 150 mm RA 15 T. Nerv i. d. Gift-
10 „ 55 „ „ „ „ „ 150 „ „ 20 „ [lösg. 0,2 Prz.
11 „ 5 „ „ „ „ „ 150 „ „ 30 „
11 „ 10 „ „ „ „ „ 150 „ „ 25 „
11 „ 15 „ „ „ „ „ 150 „ „ 20 „
11 „ 20 „ „ „ „ „ 150 „ „ 0 „
„ „ „ „ 0 „ „ 5 „
11 „ 30 „ „ „ „ „ 0 „ „ 0 „ Nerv i. Ringer-
12 „ 45 „ „ „ „ „ 0 „ „ 25 „ [scher Lösung.
„ „ „ „ 150 „ „ 5 „

VI. Normaler Ischiadicus. Demark. Str. 0,017 Dan.
10 Uhr 40 Min. Neg. Schwkg. b. Reizg. m. 150 mm RA 15 T. Nerv i. d. Gift-
10 „ 55 „ „ „ „ „ 150 „ „ 20 „ [lösg. 1 Proz.
11 „ 5 „ „ „ „ „ 150 „ „ 25 „
11 „ 20 „ „ „ „ „ 150 „ „ 25 „
11 „ 30 „ „ „ „ „ 150 „ „ 15 „
11 „ 40 „ „ „ „ „ 150 „ „ 5 „
11 „ 50 „ „ „ „ „ 150 „ „ 0 „
„ „ „ „ 0 „ „ 5 „
11 „ 55 „ „ „ „ „ 0 „ „ 0 „ Nerv i. Ringer-
12 „ 25 „ „ „ „ „ 150 „ „ 10 „ [scher Lösung.
12 „ 40 „ „ „ „ „ 150 „ „ 25 „

VII. Normaler Ischiadicus. Demark. Str. 0,012 Dan.
10 Uhr 30 Min. Neg. Schwkg. b. Reizg. m. 150 mm RA 20 T. Nerv i. d. Gift-
10 „ 45 „ „ „ „ „ 150 „ „ 20 „ [lösg. 0,05 Prz.
11 „ — „ „ „ „ „ 150 „ „ 25 „
11 „ 35 „ „ „ „ „ 150 „ „ 15 „
11 „ 45 „ „ „ „ „ 150 „ „ 5 „

12 Uhr — Min. Neg. Schwkg. b. Reizg. m. 150 mm RA 0 T.
" " " " " 0 " " 15 "
12 " 10 " " " " " 0 " " 10 "
12 " 20 " " " " " 0 " " 5 "
12 " 25 " " " " " 0 " " 0 " Nerv in Rin-
12 " 40 " " " " " 0 " " 30 " [gersch. Lösg.
" " " " " 150 " " 0 "
12 " 50 " " " " " 150 " " 10 "
12 " 55 " " " " " 150 " " 35 "

VIII. Normaler Ischiadicus. Demark. Str. 0,015 Dan.

10 Uhr 35 Min. Neg. Schwkg. b. Reizg. m. 150 mm RA 20 T. Nerv i. d. Gift-
10 " 50 " " " " " 150 " " 20 " [lsg. 0,01 Prz.
11 " 50 " " " " " 150 " " 10 "
12 " 15 " " " " " 150 " " 0 "
" " " " " 0 " " 10 "
12 " 40 " " " " " 0 " " 0 " Nerv i. Ringer-
12 " 55 " " " " " 150 " " 40 " [scher Lösung.

IX. Normaler N. ischiadicus. Demark. Str. 0,015 D an.

9 Uhr 35 Min. Neg. Schwkg. b. Reizg. m. 150 mm RA 15 T. Nerv i. d. Gift-
10 " 10 " " " " " 150 " " 15 " [lsg. 0,0075 P.
11 " 20 " " " " " 0 " " 5 "
12 " 45 " " " " " 0 " " 5 "
1 " — " " " " " 0 " " 0 " Nerv i. d. Rin-
1 " 15 " " " " " 0 " " 5 " [gersch. Lösg.
2 " — " " " " " 150 " " 15 "

X. In einer Lösung mit 0,005 Proz. Cyannatrium wurde binnen 3 Stunden 20 Minuten die negative Schwankung nicht aufgehoben.

Tabelle VI.

Versuchs-nummer	Konzentration an Cyannatrium in %	Aktionsstrom verschwunden nach	Erholung in Ringerscher Lösung nach
1	0.7	25′	1 h 45′
2	0.7	20′	45′
3	0.7	10′	40′
4	0.35	10′	20′
5	0.20	45′	45′
6	0.10	1 h 15′	25′
7	0.05	1 h 45′	10′
8	0.01	2 h 5′	5′
9	0.0075	3 h 25′	10′
10	0.005	Aktionsstrom nicht mehr aufgehoben.	

Wie ersichtlich stehen die Resultate obiger Versuchsreihe in vollem Einklang mit denjenigen der vorhergehenden. Die Wirkung des Cyanions auf den Nerven kommt auch in der vollständigen Aufhebung des Aktionsstroms scharf zum Ausdruck und auch hier wiederum erweist sich die Wirkung als umkehrbar, da die

normalen Eigenschaften des Nerven durch Auswaschen mit Ringerscher Flüssigkeit wieder hergestellt werden können. Scheinbar dokumentieren die Versuche der letzten Reihe eine noch merklich höhere Empfindlichkeit des Nerven für das Cyanion als die der vorigen. Der Aktionsstrom wurde noch durch die Cyannatriumkonzentration von 0,0075 Proz. aufgehoben, während in der vorigen Reihe die Aufhebung der Erregbarkeit für den elektrischen Strom die minimale Konzentration von 0,025 Proz. erforderte. Erwägt man, daß bei der letzten Versuchsanordnung, wo der ganze Nerv in der Giftlösung liegt, die Einwirkung viel ergiebiger sein muß, so wird man der obigen Differenz kein zu großes Gewicht beimessen dürfen.

Nachdem so die Wirkung des Cyanions auf die Nervenfaser sichergestellt ist, sind auch die Ergebnisse derjenigen Versuchsreihe, in welcher der Musculus gastrocnemius sich im Giftbade befand und die indirekte Erregbarkeit des Muskels noch in einer Lösung von 0,005 Proz. NaCy aufgehoben wurde, zwanglos schon durch die Wirkungen des Giftes auf die intramuskulären Nervenfasern zu erklären. Die in dieser Versuchsreihe ermittelten Konzentrationsgrenzen kommen auch denjenigen der letzten sehr nahe.

Anhang.

1. Über die Entgiftung mit Cyannatrium vergifteter Frösche durch Natriumthiosulfat.

Durch die Untersuchungen von Lang [1]) ist bekannt, daß bei Warmblütern eine gewiße Menge von Blausäure durch rechtzeitige und geeignete Anwendung von Natriumthiosulfat soweit entgiftet werden kann, daß die Tiere die Vergiftung mit tödlichem Dosen des Giftes überlegen. Ich habe einige Versuche darüber angestellt, wie sich Frösche in dieser Beziehung verhalten. Die kleinste Letaldosis von Cyannatrium für Esculenten ist, wie oben angegeben, ca. 0,06 mg pro 1,0 g K. G.

Es stellte sich heraus, daß, wenn man Natriumthiosulfat in einem frühen Stadium der Vergiftung mit 0,06—0,064 mg p. 1,0 g, nach welcher Dosis niemals spontane Erholung erfolgte, subkutan injizierte, die Erholung zuweilen, aber durchaus nicht immer eintrat. Injektionen des Gegengiftes in späteren Stadien der Vergiftung haben keinen Einfluß auf den tödlichen Verlauf derselben. Als Beleg lasse ich ein Versuchsprotokoll folgen.

1) Dieses Arch. 36, 75.

Versuch 6. Eskulenta. 78,0 g.

9 Uhr 35 Minuten subkutane Injektion von 1 c^3 einer 0,5 prozentigen Cyannatriumlösung entsprechend 0,064 mgNaCy pro 1,0 g.

10 Uhr Aufhebung des Cornealreflexes. 10 Uhr 15 Minuten Atmungstillstand.

10 Uhr 30 Minuten vollständige Lähmung. 16 Herzschläge in der Minute; subkutane Injektion von 0,1 g Natriumthiosulfat in 2 prozentiger Lösung.

11 Uhr 20 Minuten Herzschläge 21 in 1 Minute. 12 Uhr Herzschläge 33 in 1 Minute.

12 Uhr 40 Minuten einige Atembewegungen. Rückkehr des Cornealreflexes. Herzschläge 46 in 1 Minute.

2 Uhr 45 Minuten willkürliche Bewegungen der vorderen Extremitäten.

4 Uhr 45 Minuten Willkürbewegungen und Reflexe im ganzen Körper wieder hergestellt. —

2. Über die Wirkung des Cyannatriums auf Kaulquappen.

In seinen „Studien über die Narkose" (p. 105—106) gibt Overton an, daß Blausäure bei Kaulquappen einen narkoseartigen Zustand nach längerer Einwirkung bei sehr viel verdünnteren Lösungen hervorruft als bei kürzerer Einwirkung. Er bemerkt, daß der Wirkungsmechanismus gänzlich abweiche von demjenigen der gewöhnlichen Narcotica, indem die Wirkung eine progressive sei und wahrscheinlich auf einer langsam fortschreitenden chemischen Reaktion zwischen der Blausäure und irgendeinem Protoplasmabestandteil beruhe. Bei jeder Konzentration gehe der narkoseartige Zustand erst dann nach Überführung der Kaulquappen in reines Wasser vorbei, wenn der Zustand erst kurze Zeit gedauert habe. Über die Konzentrationsgrenzen der Wirkung gibt Overton — jedenfalls wegen der Schwierigkeit einer genaueren Dosierung verdünnter Blausäurelösungen — keine Zahlen an.

Ich benützte die geeignete Jahreszeit, um auch an Kaulquappen mit Cyannatriumlösungen eine Versuchsreihe auszuführen.

Die in Tabelle 7 zusammengefaßten Ergebnisse lehren, daß in Cyannatriumlösungen von 0,1—0,01 Proz. in 10—18 Minuten die Tiere komplet gelähmt werden, wonach entweder sogleich oder höchstens 8 weitere Minuten später unter dem Mikroskop Herzstillstand zu konstatieren ist. Nach Überführung solcher Tiere in frisches Wasser unmittelbar nach erfolgtem Herzstillstand, trat niemals Erholung ein.

In Konzentrationen von 0,005—0,0005 Proz. erfolgte nach 16—33 Minuten vollständige Lähmung, bei 0,005—0,0025 Proz.

weitere 1—3 Minuten später auch Herzstillstand und nach Überführung in reines Wasser regelmäßig Erholung, auch trotz vorher eingetretenen Herzstillstandes und auch dann, wenn die gelähmten Tiere noch 12—31 Minuten in der Giftlösung verweilt hatten. Konzentrationen von 0,00025 Proz. an ließen keine Giftwirkung mehr erkennen.

Tabelle VII.

Versuchs-nummer	Konzentration an Cyannatrium in %	Vollständige Lähmung nach	Herzstillstand nach	In reines Wasser übergeführt nach	Erholung nach
1	0.1	12′	12′	12′	keine Erholung
2	0.1	17′	—	18′	" "
3	0.05	10′	13′	13′	" "
4	0.05	14′	14′	14′	" "
5	0.025	18′	22′	22′	" "
6	0.010	15′	23′	23′	" "
7	0.005	16′	17′	17′	Erholung nach 4h
8	0.0025	19′	22′	22′	" " 3h
9	0.001	29′	—	41′	" " 17′
10	0.0005	33′	—	64′	" " 41′
11	0.00025	Innerhalb 3 Tagen keine Vergiftungserscheinungen.			

XXXVI.

Aus der Abteilung für experimentelle Medizin (Professor W. K. Lindemann) des Kiewer bakteriologischen Instituts.

Lymphtreibende Wirkung des Alkohols und mechanische Leukocytose.

Von

S. Timofeew.

Die Wirkung des Alkohols auf den tierischen Organismus hat zahlreiche Forscher lebhaft interessiert. Das bezeugt die von Abderhalden (1) zusammengestellte „Bibliographie über Alkohol und den Alkoholismus", in der auf 504 Seiten die einschlägigen Arbeiten aufgeführt sind.

Ungeachtet der ungeheuer großen Anzahl von Untersuchungen bleibt dennoch die Wirkungsweise des Alkohols auf den Organismus bis hierzu noch in vieler Hinsicht unaufgeklärt.

So z. B. erweist sich die Ansicht Liebigs — daß der Alkohol im Organismus verbrennt — und das mit Leichtigkeit, wobei er als Wärmequelle dient — als den meisten Forschern geläufig. Doch fand bereits Sietschenow (2), daß der größte Teil des Alkohols im Blut unverändert bleibt, während nach Subbotin (3) ca. 14 Proz. des genossenen Alkohols in den ersten dem Genusse folgenden 5 Stunden den Organismus in unveränderter Gestalt verlassen und außerdem eine solche Alkoholausscheidung auch noch im Laufe von weiteren 24 Stunden erfolgt.

Die Erforschung des Gasaustausches, die bald auf ein Zurückgehen, bald auf ein Steigen desselben unter der Einwirkung des Alkohols hinweist (Sietschenow (2), Binz (4), Heinz (5)), gibt keinerlei direkte Hinweise auf die Verbrennung des Alkohols im Blute. Die Liebigsche Theorie ist also noch nicht endgültig bewiesen.

Die Frage von dem Verhältnis, in dem der Alkohol zum Lymphgefäßsystem steht, das seinerseits so eng mit dem Blutgefäßsystem

verbunden ist und im Leben des Organismus eine so wichtige Rolle spielt, ist noch gar nicht berührt worden. Den Anlaß zu vorliegender Arbeit hat die allen bekannte Tatsache gegeben, daß bei „Trinkern" nach einer durchzechten Nacht und bei in Spirituskellereien beschäftigten Arbeitern ein wenn auch geringfügiges, so doch allgemeines Ödem auftritt, sowie der Umstand, daß sich die Bauchwassersucht in einigen Fällen bei Säufern bereits zu einer Zeit entwickelt, wo man die Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle noch nicht durch die venöse Stauung allein erklären kann.

Allé meine Versuche habe ich ausschließlich an Hunden ausgeführt und nur einige nebensächliche Daten am Menschen nachgeprüft. Die Versuche wurden ohne Narkose angestellt, da das Operieren im Unterhautzellgewebe beim Aufsuchen des Ductus thoracicus verhältnismäßig wenig schmerzhaft ist, während Chloroformäther und Morphium selbst Lymphagoga sind und ihre Einführung den Versuch trübt.

Die Resultate der Lymphmessung vor und nach der Einführung des Alkohols sind in der umstehenden Tabelle zusammengestellt.

Die Messungen wurden alle 5 Minuten ausgeführt. Die Versuche sind in chronologischer Reihenfolge verzeichnet.

Beim Einatmen von Spiritusdämpfen aus der Maske vergrößert sich beim Hunde die aus dem Ductus thoracicus fließende Lymphmenge und zwar um 5—15 mal, wobei die Lymphe in 1 cmm 1000—5000 rote Blutkörperchen enthält.

Daß die Lymphe in diesen Fällen aus den Blutgefäßen stammt und nicht z. B. von verstärkter Aufsaugung aus dem Darm herrührt, ist aus folgendem ersichtlich.

1. Bei Eröffnung der Bauchhöhle kann man, wenn man die Bauchwand beiseite schiebt, in Fällen, wo die Lymphbildung ansehnlich ist, beobachten, wie die Lymphe an der Oberfläche der Leber hervortritt und in die Bauchhöhle abtropft.

2. Bei Hunden, die vorher gefüttert wurden, beobachtet man, daß die Mesenterial- und Darmlymphgefäße schön mit weißem Chylus angefüllt sind, während die Lymphgefäße des Omentum majus und die in der Bauchwand verlaufenden an der Wurzel des Mesenteriums mit durchsichtiger ein wenig rosa gefärbter Lymphe angefüllt sind.

Bei allen Versuchen mit Alkohol fiel beständig das Wachsen der Menge und die Veränderung der Qualität der Lymphe auf, ebenso wie die zeitweilige mehr oder minder große Ansammlung von Lymphe in den serösen Höhlen. Die Lymphe wurde durch-

Versuchstabelle.

Laufende Nr.	Gewicht des Hundes Kilo	Normale Lymphabsonderung	Methode, nach der der Alkohol eingeführt wurde, und Quantität desselben	Lymphmenge nach Einführung des Alkohols, alle fünf Minuten gemessen
1	18,4	2,5 ccm	In die V. femoralis 20 ccm 15 prozentige Alkohollösung	25,0; 20,0; 22,0.
2	19,3	1,5 „	„ „ „ „ 50 „ 10 „ „	25,0; 29,0; 24,0; 20,0.
3	11,19	6,6 „	„ „ „ „ 10 „ 90 „ „	8; 4; 8; 10; 10; 9; 9,4; 9; 4; 10; 9; 8; 9; 9,8; 9,5.
4	19,3	1; 0,75; 1,2 „	„ „ „ „ 10 „ 90 „ „ und ebensoviel subkutan.	35; 30,0; 42,0; 33,0; 38,0; 35,0.
5	16,5	2,5 „	In die V. femoralis 16,5 ccm 90 „ „	5,0; 8,0; 6,0. Exitus let.
6	18,0	1,0 „	Subkutan 30 ccm 40 prozentige Alkohollösung	10,0; 8,0; 10,0; 11,0; 9,0; 10,5.
7	13,0	8—10 Tropfen	In den Magen per Schlundsonde 50,0 ccm 40 prozentige Alkohollösung	6,0; 9,0; 8,5; 9,0; 7,0.
8	17,8	Kanüle in den Ductus lymphaticus colli eingestellt; 2-3-4 Tropfen	In den Magen per Schlundsonde 50,0 ccm 40 prozentige Alkohollösung	Nach 15 Minuten Beginn der Lymphabsonderung. 1,0; 1,5; 2,0.
9	19,3	1,5 ccm	In die V. femoralis 50,0 ccm 10 prozentige Alkohollösung, sodann in die V. jugularis 2000,0 ccm physiologische Kochsalzlösung	45,0; 59,0; 59,0; 55,0; 64,0; 61,0; 59,0; 60,0; 55,0; 55,0.
10	16,5	2,0 „	In die V. jugularis 16,5 ccm 90 proz. Alkohollösung	7; 5; 3. Exitus let.
11	15,8	1,7 „	Inspiration von Dämpfen 90 prozentiger „	4,0; 5,5; 7,2; 7,7; 6,0; 7,0; 8,0.
12	13,0	3,0 „	„ „ „ „ „	6,0; 8,3; 9,3; 7,0; 8,9; 9,9.
13	18,0	1,0 „	„ „ „ „ „	10; 12; 13,7; 16,0; 15,9; 17,1; 16.
14	19,2	2,4 „	Subkutan 20 ccm 90 prozentigen Alkohol	7; 6; 7,1; 6.
15	14,0	2,3 „	„ 40 „ 90 „ „	10,0; 15,0; 17,0. Exitus let.
16	17,0	2,0 „	In die V. femoralis 0,5 ccm 90 prozentigen Alkohol	4,0; 6,0; 5,8; 4,0.
17	17,5	1,4 „	„ „ „ „ 100,0 „ 1 „	8,0; 15,0; 19,2; 14,0; 14,2; 10,0; 9,0; 5,0.
18	16,8	3,2 „	„ „ „ jugularis 100,0 „ 5 „ „	10,0; 22,0; 25,0; 23,0; 23,3; 22,0; 17.
19	15,7	2,0 „	Subkutan 30 ccm 90 prozentigen Alkohol	4; 4,4; 2. Exitus.
20	12,7	1,9 „	In die V. jugularis 5 ccm 90 prozentigen Alkohol	Tod trat momentan ein.
21	16,2	1,5 „	„ „ „ femoralis 300 „ 1 „	12,0; 23,0; 25,0; 26,0; [illegible]

			sodann 1000,0 ccm physiologische Kochsalzlösung in die V. jugularis infundiert.	Lymphe dünnflüssig von hellrosa Farbe.
23	18,0	3,0 "	Einlauf von 3000,0 ccm physiol. Kochsalzlösung in die V. jugularis ohne vorausgegangene Einführung von Alkohol	20,0; 22,0; 21,0; 21,5; 19,0. In der Bauchhöhle 1 Glas Lymphe. Dieselbe ist durchsichtig, nicht rosa gefärbt; unter dem Mikroskop findet man aber doch rote Blutkörperchen in d. Lymphe.
24	17,5	2,2 "	In die V. femoralis 10,0 ccm 40prozentigen Alkohol und 4000,0 ccm physiol. Kochsalzlösg. eingeführt	39,0; 48,0; 59,0; 65,0; 70,0; 66,0. Lungenödem. Tod. Lymphe hellrosa. In der Bauchhöhle 7 Glas rosafarbene Flüssigkeit. Leber m. spontanen Rissen.
25	16,0	1,6 "	Aus der A. carotis 150,0 ccm Blut entnommen, sodann in die V. jugularis 2 ccm 40prozentige Alkohollösung eingeführt	6,0; 7,0; 5,0. Sodann mit dem Einlauf von 1500,0 ccm physiol. Kochsalzlösg. begonnen. 35,0; 40,0; 47,0; 49,0; 59,0. Lymphe rosafarben Tod infolge von Lungenödem.
26	16,8	2,0 "	Aus der A. carotis 160 ccm Blut entnommen. In die V. jugularis 2000,0 ccm physiologische Kochsalzlösung infundiert	16,0; 18,0; 17,0; 22,0; 20,0. Sodann in die V. femor. 20 ccm 20prozentigen Alkohol eingeführt. 39,0; 47,0; 55,0. Lymphe mit kaum merklichem rosa Farbenton. Lymphe stark blutrot gefärbt. Tod infolge von Lungenödem.
27	12,0	3,2 "	In den Magen 400 ccm 5prozentige warme (35° C.) Alkohollösung eingeführt	4,0; 6,0; 9,0; 11,0; 10,9; 9,0. Lymphe bald rosa gefärbt.
28	9,8	1,7 "	Subkutan 9,8 ccm Alkohol in 10fach. Verdünnung eingef.	12,0; 9,0; 10,0; 11,0; 9,0; 9,5; 9,8. Lymphe rosafarben.
29	10,0	2,2 "	In eine durch die Bauchwunde hervorgezogene Darmschlinge 10,0 ccm Alkohol in 100facher Verdünnung eingeführt	7,7; 9,0; 13,0; 12,0; 12,2; 10,2; 9,0. Lymphe rosafarben.
30	14,0	2,3 "	In den Magen durch die Sonde 1000,0 ccm 1prozentige Alkohollösung eingeführt	8,0; 12,0; 9,9; 10,0; 10,1; 9,0; 9,0. Lymphe rosafarben.
31	18,0	Kanüle in den Ductus lymphaticus colli; die Lymphe klar; 2 bis 3 Tropfen in 5 Minuten	Subkutan 1000,0 ccm 10prozentigen Alkohol eingeführt	1,0; 1,7; 2,0; 1,7. Lymphe rosafarben.

Versuchstabelle (Fortsetzung).

Laufende Nr.	Gewicht des Hundes Kilo	Normale Lymphabsonderung	Methode, nach der der Alkohol eingeführt wurde, und Quantität desselben	Lymphmenge nach Einführung des Alkohols, alle fünf Minuten gemessen
32	17,0	1,4 ccm	Durch den eröffneten Processus vaginalis in die Bauchhöhle 10 ccm 90prozentige Alkohollösung und sodann 500,0 ccm physiol. Kochsalzlösung eingeführt	1,0. Lymphabsonderung hörte auf. 2,0; 3,0; 2,0; 2,3. Farbe der Lymphe zeigt keine merkliche Veränderung; unt. dem Mikrosk. hier u. da rote Blutkörperchen.
33	15,2	2,3 „	In die V. femor. 150,0 ccm 1 proz. Alkohollös. eingef.	4,0; 10,0; 17,0; 23,0; 22,0; 27,0; 25,7. Lymphe rosafarben.
34	15,0	2,1 „	„ „ „ „ 10,0 „ 5 „ „ „	6,0; 6,7; 7,9; 8,5; 8,0; 8,2. Lymphe rosaf.
35	16,7	1,8 „	Aus der A. carotis 150,0 ccm Blut entnommen. In die V. femor. 1,0 ccm 90 proz. Alkohol eingeführt	10,0; 12,0; 10,9.
36	18,0	2,6 „	Chloroforminspiration, sodann mit Alkoholinspiration begonnen	4,0; 6,0; 8,6; 7,0; 6,0; 9,9; 11,0; 10,9. Tod. Lymphe rötlich.
37	19,0	2,0 „	In die V. femor. 10,0 ccm mit Chloroform gesättigtes Wasser eingeführt	10,0; 15,0; 17,0; 16,8. Lymphe rot.
38	17,7	2,1 „	In die V. femor. ein Gemisch von 5,0 ccm einer gesättigten wässerigen Lösung von essigsaurem Äther und 20,0 ccm Wasser eingeführt	17,0; 24,0; 29,0; 31,0; 31,2.
39	14,0	1,3 „	In die V. femor. 5,0 ccm einer gesättigten wässerigen Lösung von kohlensaurem Ammonium eingeführt	14,0; 27,0; 35,0; 37. Lymphe ziegelrot. Tod.
40	19,1	2,0 „	In die V. femor. 10,0 ccm 1 prozentige Alkohollösung eingeführt, dann 10,0 ccm 1 prozentiges kohlensaures Ammonium	8,0; 9,3; 9,0; 17,0; 19,0; 24,0; 28,0.
41	16,0	1,8 „	In die V. jugularis 10,0 ccm eines Gemisches von Äther und Alkohol zu gleichen Teilen eingeführt	6,0; 4,0. Tod.
42	17,0	1,4 „	Dem Tiere war vor 2 Tagen eine Hautwunde beigebracht worden. In den Magen 100,0 ccm 10prozentige Alkohollösung eingeführt	7,0; 9,0; 12,0. Es trat ein Ödem in der Umgebung der Granulationsfläche auf.

sichtiger, war beständig rosa oder blutrot gefärbt, verlor die Fähigkeit schnell zu gerinnen und blieb nach dem Ausfließen 40 Minuten und darüber flüssig.

Wenn wir die lymphagoge Wirkung des Alkohols erklären wollten, wären wir doch wohl gezwungen, den Anfang damit zu machen, daß wir die Theorien der Lymphbildung, auf die gegebenen Tatsachen anwenden. Wir führen hier nur an: die Ludwigsche (6) Filtrationstheorie, die Heidenhainsche (7) Sekretionstheorie und die beide genannten vereinigende, eine Zwischenstellung zwischen beiden einnehmende mechanische Theorie von Cohnstein (8) und Starling (9), von denen die Lymphe als Transsudat bezeichnet wird. Außerdem hätten wir hier die Landererschen (10) Gesetze von der Gewebsspannung außerhalb der Gefäße, dem Einfluß von Arbeit und nervöser Erregung auf die Lymphabsonderung zu berühren.

Eine meinen Kräften angemessene Kritik der angeführten Theorien findet man in meiner Dissertation (11). Hier will ich nur vermerken, daß sich infolge der Einwirkung des Alkohols die Durchlässigkeit der Gefäßwand ändert, wodurch sich eben auch die obenerwähnten Erscheinungen erklären lassen.

Bei der Sektion der Versuchstiere bemerkte man in der Bauchhöhle eine Zunahme der Feuchtigkeit, die sich in einigen Fällen als Flüssigkeitsansammlung von 1 Eßlöffel bis zu 2 Glas darstellte. Es wurde vermerkt, daß sich in der Bauchhöhle um so mehr Flüssigkeit vorfindet, je stärker die Lymphe aus dem Ductus thoracicus strömte. Die Flüssigkeit hatte die gleichen Eigenschaften, wie die aus dem D. thor. strömende Lymphe: sie war stets mehr oder weniger durch in ihr enthaltenes Blut gefärbt.

Außer in der Bauchhöhle sammelt sich Flüssigkeit unter den Hirnhäuten und in den Hirnventrikeln an, wobei diese Lymphe klar bleibt, nur leicht rosa gefärbt durch die in ihr enthaltenen Erythrocyten, deren Auftreten sich nicht anders als durch die erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwand erklären läßt. Zugunsten der Veränderung der Durchlässigkeit der Blutgefäße spricht noch folgendes:

Hund von 19,3 Kilo Körpergewicht. Alle 5 Minuten fließt aus dem D. thor. durch die in denselben eingestellte Kanüle 1,5 ccm weißliche Lymphe. In die V. cruralis eine Kanüle eingebunden, eine zweite in die V. jugularis. Durch die erstere 50,0 ccm einer 10 prozentigen Alkohollösung eingeführt; durch die letztere wurde der Einlauf einer physiologischen Kochsalzlösung (2000,0) ca. 1½ Stunden lang fortgesetzt. Schon nach einigen Augenblicken

begann sich eine rosafarbene Lymphe aus dem Ductus thor. abzusondern und sodann in einem Strahle abzufließen. Man erhielt folgende Lymphmengen für je 5 Minuten: 40,0 ccm, 59,0 ccm, 59,0 ccm, 55,0 ccm etc. (10 Messungen.)

Der Bauch wurde allmählich aufgetrieben und nach 20 Minuten konnte man vermittelst Beklopfen und durch mit dem Finger beigebrachte Stöße freie Flüssigkeit im Bauche feststellen. Gegen Ende des Versuches begann aus dem Maule blutiggefärbter Schaum hervorzutreten. Endlich starb das Tier. Die Kapseln der parenchymatösen Organe erwiesen sich als überaus stark gespannt. In der Bauchhöhle fand man 5 Glas blaßrosa gefärbte Eiweiß enthaltende Flüssigkeit; in den Pleurahöhlen nur eine Zunahme der Feuchtigkeit. Die Lungen erschienen als überaus ödematös [1]). Unter den Hirnhäuten, in den Ventrikeln, im Zentralkanal bestanden auch Ansammlungen einer rosa gefärbten Flüssigkeit.

Natürlich verstärkt eine stärkere Überfüllung des Blutgefäßsystems den in den Kapillaren herrschenden Druck und erhöht die Lymphbildung in außergewöhnlichem Grade; doch in meinen Versuchen wurden außer Flüssigkeit und Eiweiß auch zelluläre Elemente des Blutes in bedeutender Menge mitgenommen. Das Einlaufen von 2000,0 ccm physiologischer Kochsalzlösung ohne Alkohol läßt allerdings die Lymphmenge anwachsen, ruft aber keinerlei Ansammlung derselben in den Körperhöhlen hervor und ist von keinem merklichen Erythrocytenaustritt begleitet.

Welchen Platz nimmt nun der Alkohol unter den übrigen die Durchlässigkeit der Gefäßwand verändernden Agentien ein?

Die Durchlässigkeit der Gefäßwand kann erhöht werden: durch Wärme, Blutstauung [Bier (12)], Entzündung und Einwirkung von spezifischen Stoffen, z. B. Heidenhains Lymphagoga I. Reihe, ferner Nukleïn, Tuberkulin, Pyocyanin und andere Bakterienprodukte [Heinz (5) S. 314]. Doch am energischsten wird die Gefäßwand vom Strychnin verändert, nach dessen 2—3 tägiger Einführung in geringen Dosen Magnus (13) bei Tieren nicht nur Flüssigkeitsansammlung in den Körperhöhlen, sondern sogar Anasarka erzielte. Eine ebenso starke Wirkung auf die Durchlässigkeit der Gefäßwand hat, hat wie wir gesehen haben, auch der Alkohol. Bei der mikroskopischen Untersuchung von Quer- und Längsschnitten

1) Es muß vermerkt werden, daß sich bei hydrämischer Plethora selten Lungenödem findet, wie die Versuche Cohnheims (26) zeigen. Doch nach der Einwirkung von Alkohol ist das Lungenödem bei hydrämischer Plethora obligatorisch.

von Blutgefäßen ist ein viel stärkeres Hervorstehen der Endothelzellenkerne bemerkbar, als in Gefäßen ohne vorausgegangene akute Einwirkung von Alkohol.

Als für die Lymphabsonderung am günstigsten erweisen sich schwache Lösungen von Alkohol, während der in einer Menge von 1,0 auf 1000,0 Gewichtsteile des Tieres eingeführte eine wenn auch verstärkte, so doch unbedeutende Lymphabsonderung hervorruft, wobei in der Lymphe eine große Anzahl roter Blutkörperchen (bis zu 100000 in 1 cmm) auftritt. Das weist darauf hin, daß das Sinken des Blutdruckes eine ungünstige Bedingung für das Eintreten der lymphagogen Wirkung des Alkohols ausmacht [1]).

Die Tatsache, daß in der Lymphe des D. thor. rote Blutkörperchen auftreten, verdient volle Beachtung [2]). Sie gelangt bei allen unseren Alkoholversuchen zur Beobachtung. Dabei ist die Menge der in der Lymphe vorhandenen Erythrocyten in den verschiedenen Körperhöhlen verschieden: am allerschwächsten sind sie in der Lymphe der Halslymphgefäße vertreten, am stärksten in der von der Oberfläche der Leber abfließenden Lymphe. Die Menge der Erythrocythen nimmt in der Regel im Laufe der 1. Beobachtungsstunde zu, vermindert sich aber gegen Ende der 2. in scharf ausgeprägter Weise, ohne daß die Erythrocyten jedoch gänzlich verschwänden. Die Verminderung der Erythrocytenzahl ist nicht an das Sinken der Lymphabsonderung gebunden, sondern nur umgekehrt proportional der Dauer der Lymphorrhagie. Bei Einführung von starken Lösungen erreicht die Erythrocytenmenge sogar 100000—180000 in 1 cmm. Doch gehen in diesen letzteren Fällen die Tiere rasch zugrunde und im Omentum majus und den Lungen derselben lassen sich vereinzelte punktförmige Blutergüsse auffinden, die ihrer Zahl und Größe nach aber doch nicht als Quelle für die

1) Die ersten mäßigen Alkoholdosen rufen eine kurzandauernde Erhöhung des Blutdrucks hervor, weiterhin tritt aber Pulsverlangsamung, Sinken des Blutdrucks, Erweiterung der Hautvenen und Hyperämie der parenchymatösen Organe ein. Ein besonderes Interesse beanspruchen die Befunde von Hascovec (14), der die Wirkung des Alkohols auf Herz und Blutumlauf bei intravenösem Einlauf studierte. Er fand, daß die Pulswelle hierbei sehr hoch ist und nach großen Dosen eine schwere Arhythmie des Herzens eintritt. Die Durchschneidung des N. vagus hebt die Pulsverlangsamung nicht völlig auf, während das Atropin die hohen Pulswellen beseitigt und den Puls beschleunigt. Nach vorausgegangener Atropinisation gelangt keine Pulsverlangsamung zur Beobachtung.

2) In der Lymphe der großen Lymphgefäße des Hundes lassen sich auch unter normalen Umständen unter dem Mikroskop im Gesichtsfelde 1—2 rote Blutkörperchen antreffen.

ungeheuere Menge der in der Lymphe auftretenden Erythrocyten gelten können. Bei schwachen Alkoholdosen gelangen solche punktförmige Blutergüsse gar nicht zur Beobachtung.

Das Schicksal der unter der Einwirkung des Alkohols aus den Gefäßen ausgetretenen Erythrocyten hat für uns ein großes Interesse; auf ihrem Rückwege in das Blutgefäßsystem erscheinen sie schon bleicher und gleichsam angeschwollen. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Organe kann man sie dort finden, wo unter normalen Bedingungen Erythrocyten selten vorkommen, und zwar in den perivaskulären Räumen und in den Spalten der Nervenstämme. In einem Falle gelang es uns im Perineurium des N. ischiadicus einen punktförmigen Bluterguß aufzufinden.

Das Auftreten von Erythrocyten in der Lymphe unter dem Einfluß von Lymphagoga haben Heidenhain (7), Heinz (5) und andere, z. B. bei Einwirkung der in Wasser löslichen Produkte des Bacillus pyocyaneus beobachtet. Ich hatte Gelegenheit das Auftreten von Erythrocyten in der Lymphe, nicht nur unter dem Einfluß von Alkohol-, sondern auch von Chloroform- und Ätherinspirationen festzustellen.

Das Einführen von Ammoniumsalzen in eine Vene ist von stürmischer Lymphorrhoe und Auftreten von Erythrocyten begleitet.

Hierher gehören auch die in Wasser löslichen Eiweißstoffe vieler Organe der Tiere, wie des Menschen, über deren lymphagoge Wirkung ich in meiner Dissertation (11) handle.

Die Ascitesflüssigkeit ist nach unseren Beobachtungen auch ein Lymphagogon, wobei die Lymphe sich rosa färbt.

Außer den Erythrocyten treten in der Lymphe polynukleäre Zellen in merklich größerer Menge auf, als vor der Einführung des Alkohols, d. h. auch diese letzteren werden samt den Erythrocyten aus dem Blute fortgetragen.

Eine verstärkte Lymphbildung kann, wie schon a priori anzunehmen ist, nicht ohne Einfluß auf die Zusammensetzung, sowohl der Lymphe, als auch des Blutes bleiben. Diese Veränderungen wurden bei Einwirkung von anderen Lymphagoga von Hamburger (15) Heidenhain (7) und vielen anderen studiert. Wie bekannt, ruft die Nukleïnsäure (Lymphagogon von starker Wirkung) eine starke Leukocytose hervor [Becker (16), Mikulicz-Radecki (17)]. Diese Eigenschaft der Nukleïnsäure war man bemüht bei der Behandlung der Grippe, des Typhus und der Masern nutzbar zu machen. Ebenso versuchte man durch Anwendung desselben Mittels der Entwickelung der Bauchfellentzündung vorzubeugen.

So bemerkt Mircoli (18), daß tuberkulöse Prozesse bei örtlicher Anwendung von Alkohol in Gestalt einer Kompresse günstiger verlaufen. Diese Beobachtung veranlaßte ihn, Versuche am Menschen anzustellen. Er fand, daß Alkohol in Dosen, die den Allgemeinzustand des Organismus nicht änderten, dem Blutserum antitoxische Eigenschaften gegen das Maraglianosche Tuberkulin verleiht. Doch in der Periode der Alkoholdystrophie verliert das Blutserum den größten Teil seiner antitoxischen Kraft. Sowohl Menschen wie Tiere zeigten nach längere Zeit fortgesetztem Gebrauch von wenn auch kleinen Dosen verdünnten Alkohols eine Abnahme der Widerstandskraft gegen die Entwickelung von ansteckenden Prozessen.

Friedberger (19), fand, daß, wenn man bei Immunisierung von Kaninchen mit Cholerabazillen sofort nach Einführung der Kultur dem Organismus Alkohol zuführt, die Immunisationskraft des Blutes sich um 2½ mal verstärkt. Immunisiert man jedoch Tiere, die vorher Alkohol erhielten, so vermindert sich die Immunisationskraft des Tieres im Vergleich zum normalen (nicht alkoholisierten) um 16 mal.

Zu diesen Veränderungen des Blutes unter dem Einflusse von Lymphagoga überhaupt und Alkohol im besonderen können wir noch eine weitere hinzufügen, und zwar unter der Einwirkung des Alkohols die Vergrößerung der Zahl der weißen Blutkörperchen, die als Quelle von Alexinen dienen können.

Das Auftreten der Leukocytose infolge der Alkoholwirkung kann nicht als gleichgültige Tatsache gelten, da gerade sie den Streit zwischen Klinikern einerseits (die hartnäckig Alkohol bei Kollaps, Pyämie, einigen Infektionskrankheiten verordnen), und den experimentatoren und Hygienikern andererseits (die im Alkohol eine der Hauptursachen gewisser Erkrankungen sehen), entscheiden kann.

Den Gedanken an eine solche Leukocytose gab die mikroskopische Untersuchung der Lymphdrüsen nach der lymphtreibenden Wirkung des Alkohols: die Lymphgefäße der Drüse sind erweitert und mit einem Gemisch von roten und weißen Blutkörperchen angefüllt. Einzelne Erythrocyten sind auch in die Drüsenfollikel eingedrungen. Die lymphatischen Follikel sind arm an Zellen und ihr Gewebe erscheint gelockert. Besonders demonstrative Präparate erhält man bei Exzision der Leistendrüsen (auf verschiedenen Seiten) vor und nach Einführung des Alkohols, ebenso der Mesenterial- und Halsdrüsen.

Führt man einem Hunde von 15,0 Kilo Körpergewicht 10 ccm einer 10proz. Alkohollösung subkutan ein, so bemerkt man folgendes:

rote Blutkörperchen vor Einführung des Alkohols 4600000, weiße 11000. Eine Stunde nach Einführung des Alkohols: rote Blutkörperchen 4700000, weiße 20000. Das Blut wurde aus der Art. carotis genommen.

Außer diesem als Beispiel aufgeführten Versuch wurden auch noch andere (im ganzen 10) angestellt, wobei das Blut den Venen entnommen wurde. Es wurden Resultate mit schwankenden Zahlenwerten erhalten; hingegen wurde beständig nach Verlauf von 2—3 Stunden eine Zunahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen festgestellt. Bei gesunden Menschen entwickelt sich auch in allen Fällen nach Alkoholzufuhr eine Leukocytose.

Versuch. Mann von 23 Jahren. Weiße Blutkörperchen 6000, rote 5500000. Nach Einnahme von 100,0 ccm einer 40proz. Alkohollösung erhielt man folgende Zahlen: weiße Blutkörperchen 9600, rote 5480000. Das Blut wurde nach Verlauf einer Stunde aus einem Finger genommen.

Auch in den übrigen Fällen (5 an der Zahl) zeigte die Blutuntersuchung bei jungen Leuten nach einer Alkoholgabe jedesmal eine Zunahme der weißen Blutkörperchen.

Fürs erste begnügen wir uns mit dem Hinweis auf die Alkoholleukocytose als bloße Tatsache, ohne dieselbe zahlenmäßig genau zu bestimmen, da ja jedem, der sich mit Blutuntersuchung beschäftigt, die Schwierigkeiten einer präzisen Feststellung der maximalen und minimalen Blutkörperchenzahl genugsam bekannt sind.

Außer der lymphagogen Wirkung des Alkohols läßt sich bei diesen Versuchen mit Leichtigkeit noch ein Umstand vermerken: beim Einatmen des Alkohols, bei der subkutanen Einführung desselben und ebenso beim Injizieren in die Venen gelangt eine reichliche Absonderung von salzsäurehaltigem Magensaft[1]) zur Beobachtung.

Bereits Nothnagel (20), fand, daß es genügt, einem Tiere Alkohol auf die Zunge zu träufeln, damit der Magensaft in einem Strahle abfließe.

Das gleiche wird auch bei Einführung von Alkohol in mäßigen Dosen in den Magen [Blumenau (21)], und ebenso in das Rectum [Radzikowski (22)] beobachtet. Frouin und Molinier (23) bemerkten, daß eine verstärkte Magensaftsonderung auch in dem Fall erfolgt, wenn der Magen ausgeschaltet ist und der Alkohol mit der

---

1) Beim Einatmen von Chloroform beobachtet man ebenfalls vermehrte Magensaftabsonderung.

Schleimhaut desselben in keine Berührung kommt, sondern in einen Darmabschnitt eingeführt wird. Die Hypersekretion währt nach einmaliger Dose einige Tage. Doch Radzikowski (22) und seine Anhänger fanden, daß diese scharf ausgeprägte Verstärkung der Magensaftsekretion von keiner Pepsinbildung begleitet ist.

Unserer Meinung nach weist die geschilderte auf Alkoholwirkung beruhende Hypersekretion, die noch nicht am Menschen studiert wurde, daraufhin, daß der Alkohol im gegebenen Falle durch das Blutgefäßsystem und zum Teil reflektorisch wirkt.

Auch bei örtlicher Anwendung hat der Alkohol eine starke Wirkung auf die Gefäße im Sinne der Erhöhung ihrer Durchlässigkeit. Nach den Untersuchungen von Plato (24) ruft der Alkoholverband eine örtliche Hyperämie mit nachfolgender Durchtränkung aller Hautschichten hervor, wobei die Möglichkeit, daß es zum Ödem kommt, nicht ausgeschlossen ist. H. Buchner, F. Fuchs und L. Megele (25) wandten Methyl-Aethyl- und Propylalkohol als Kompressen an. Diese Alkohole zeigen in 60—70prozentiger Lösung eine deutlich merkbare Wirkung, sowohl auf die Blutfüllung der entsprechenden Gewebe, als auch auf die Verstärkung des arteriellen Druckes, der von den Forschern an der Radialis gemessen wurde. (Applikationsstelle der Kompresse der Unterarm).

Die Hyperämie verbreitet sich, den obenerwähnten Autoren zufolge, von den Bauchdecken sogar auf das Peritonaeum und den Darm, was die Zufuhr von weißen Blutkörperchen, die die Hauptquelle der Alexine darstellen, begünstigt.

Diese Tatsachen erinnern lebhaft an die Versuche von Cohnheim und Lichtheim (26) mit der hydrämischen Plethora. Der Einlauf von physiologischer Lösung rief an sich kein Ödem des Unterhautzellgewebes hervor. Man brauchte aber nur dabei die Haut mit Jodtinktur zu bestreichen, um sofort das Ödem zu erhalten.

Es ist einleuchtend, daß die lymphtreibende Wirkung des Alkohols, die mechanische Leukocytose und der Übergang der roten Blutkörperchen in ein ihnen fremdes Milieu, sich bald als schädlich, bald als wohltuend erweisen können. Folglich muß der Alkoholgebrauch, wie überhaupt der Gebrauch eines jeden Giftes, vom Arzte kontrolliert werden, umsomehr, als der Alkohol seinen Eigenschaften nach nicht nur als individuelles, sondern in viel höherem Grade auch als soziales und hereditäres Gift erscheint, das eine biologische Schädigung der Bevölkerung hervorruft. [1]) [Sikorski 27)].

1) Histologisch kommt die Alkoholwirkung auf die Zellen zum Ausdruck durch die Zerstörung der Zentrosomen [Rauber (28)] und Veränderung des

Auf Grund des Gesagten lassen sich nachstehende Folgerungen aufstellen:

1. Der Alkohol verstärkt die Lymphabsonderung von 5 bis zu 40 mal.

2. Schwache Alkohollösungen sind energischere Lymphagoga als starke, da die letzteren eine starke Arhythmie des Herzens hervorrufen.

3. Die Lymphe sondert sich bei den Alkoholversuchen aus dem Blute und nicht aus den Geweben ab; folglich gehört der Alkohol zu den Lymphagoga 1. Reihe im Sinne Heidenhains.

4. Die lymphagoge Wirkung des Alkohols hängt von der erhöhten Durchgängigkeit der Gefäßwand ab.

5. Die Lymphe tritt bei der Einwirkung von Alkohol in bedeutender Menge in der Bauchhöhle und zwischen den Hirnhäuten auf und enthält bei akuten Versuchen stets rote Blutkörperchen und polynukleäre Zellen, die das Blutgefäß per diapedesin verlassen haben.

6. In diesen Höhlen und besonders in der Bauchhöhle entwickelt sich bei Einwirkung des Alkohols und künstlicher Plethora ein akuter Hydrops, der von Lungenödem begleitet ist.

7. Die lymphtreibende Wirkung des Alkohols zieht als beständiges Resultat die Fortschwemmung der Leukocyten aus den Lymphdrüsen nach sich, d. h. ist von einer mechanischen Leukocytose begleitet.

Literatur.

1. Abderhalden: Bibliographie über Alkohol und den Alkoholismus. Berlin, 1904.
2. Sietschenow: Materialien zur zukünftigen Physiologie des Alkoholrausches. Diss. St. Petersburg 1860. — [Russisch].
3. Subbotin: Die physiologische Rolle des Alkohols im Organismus der höheren Tiere. Archiv sudebnoi mediciny i obschtschei gigieny. 1871, März. [Russisch].
4. Binz: Zit. n. Heinz.

Kernes in dem Sinne, daß sich die Chromatinsubstanz in den Epithelzellen quantitativ beträchtlich vermindert [Kiparski (29)]. Die Pflanzen sind auch empfindlich gegen Alkohol. So erscheint nach den Forschungen von Rauber bei der Pflanze Impatiens Sultani unter der Einwirkung von Alkoholdämpfen eine tropfenförmige Absonderung auf den Blättern: die Pflanze schwitzt. Das Begießen von Topfpflanzen mit 5 prozentigem Alkohol ruft herbstliches Gelbwerden und Blätterfall hervor. Auch bei anderen Pflanzen verursacht der Alkohol schwere Ernährungsstörungen.

5. Heinz: Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie. Bd. II, Hälfte 1. 1906. S. 625.
6. Ludwig: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1858.
7. Heidenhain: Versuche und Fragen zur Lymphbildung. Pflügers Arch. Bd. 49. 1891.
8. Cohnstein: Ödem und Hydrops. Ergebnisse der allgem. Patholog. und pathol. Anatomie. 1897.
9. Starling: Zit. n. Cohnstein.
10. Landerer: Die Gewebsspannung in ihrem Einfluß auf die örtliche Blut- und Lymphbewegung. 1884.
11. Timofeew, S.: Zur Frage von der Pathogenese der nephritischen Ödeme. Diss. Kiewer Universitätsnachrichten. Kiew. 1908. [Russisch].
12. Bier: Hyperämie als Heilmittel. 5. Aufl. Leipzig, 1906. [Russische Übersetzung.
13. Magnus: Über die Entstehung der Hautödeme bei experimenteller hydrämischer Plethora. Arch. f. exp. Pharmak. Bd. 42.
14. Hascovec: Études expérimentales concernant l'action de l'alcool sur l'innervation du coeur. Arch. de médecine expérim. 1901, Nr. 1.
15. Hamburger: Osmotischer Druck und Jonenlehre. Lymphbildung. Wiesbaden. 1904.
16. Becker: Künstliche Leukocytose. Medicinskoje obosrenije. 1906. S. 54. [Russisch].
17. Mikulicz-Radecki: Lancet. 1905.
18. Mircoli: Über die Sero-Antitoxicität des Alkohols bei der Tuberkulose und über die eventuelle Anwendung des Alkohols in der Therapie der Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 9.
19. Friedberger: Über die Intensität der Cholera-Amboceptorenbildung beim Kaninchen unter dem Einfluß der Alkoholisierung und der Mischimpfung. Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 10.
20. Nothnagel: Handbuch der Pharmakologie. [Russ. Übersetzung]. 1895.
21. Blumenau: Wojenno-medicinski Żurnal. 1890. [Russisch].
22. Radzikowski: Beiträge zur Physiologie der Verdauung. Ein rein saftreibender Stoff. Pflügers Archiv. Bd. 84. 1901.
23. Frouin et Molinier: Action de l'alcool sur la sécrétion gastrique. C.-R. Bd. 132. Nr. 16. S. 1101.
24. Plato: Über den Einfluß von Spiritusverbänden auf entzündliche Vorgänge in der Haut. Zit. n. „Der Alkoholismus", 1902. S. 214.
25. Buchner, Fuchs und Megele: Wirkungen von Methyl-, Aethyl- und Propylalkohol auf den arteriellen Blutstrom bei äußerer Anwendung. Arch. f. Hygiene. Bd. 40. Nr. 4. 1901.
26. Cohnheim und Lichtheim: Über Hydrämie und hydrämisches Ödem. Virch. Arch. Bd. 69. 1877.
27. Sikorski: Über den Einfluß spirituöser Getränke auf die Gesundheit und Sittlichkeit der Bevölkerung Rußlands. Kiew, 1899. [Russisch].
28. Rauber: Wirkungen des Alkohols auf Tiere und Menschen. Leipz. 1902.
29. Kiparski: Das Heilen von Hautwunden bei Alkoholvergiftung. Diss. St.-Petersburg 1898. [Russisch].

XXXVII.

Wandert Adrenalin im Nerven?

Von

S. J. Meltzer, New-York.

(From de Department of Physiology and Pharmacology of the Rockefeller Institute for Medical Reasearch.)

Vor einiger Zeit erschien in diesem (Archiv 58. Bd., S. 221) eine Mitteilung von L. Lichtwitz, wonach Adrenalin durch Nerven resorbiert werden soll. Die Versuche waren an Fröschen angestellt, und die Pupillenerweiterung diente als Zeichen für die geschehene Resorption. [1])

Das Adrenalin wurde in einen Unterschenkel eingespritzt, der mit dem Körper nur vermittelst des Ischiadicus zusammenhing. Der Verfasser gab an, 16 Versuche angestellt zu haben, und bei allen

1) Es sei mir gestattet, hier die folgende historische Bemerkung anzuschließen: In Nr. 11 des 18. Bandes des Zentralblattes für Physiologie (27. Aug. 1904) haben Clara M. Auer und ich die Mitteilung gemacht, daß beim Frosche eine Einspritzung in einen Lymphsack oder eine Instillation eine charakteristische Erweiterung der Pupille hervorbringt. Bereits an jener Stelle haben wir gesagt: „Die Pupille des Frosches dürfte sich demnach als ein sehr geeignetes Reagens erweisen" und zwar haben wir diesen Satz gesperrt drucken lassen. Kurz darauf haben wir im American Journal of Physiology (Vol. XI, p. 449, 1904) eine ausführliche Arbeit über diesen Gegenstand veröffentlicht, worin wir u. a. auch die Erweiterung der Pupille am enukleirten Bulbus beschrieben haben und sagten da wörtlich: „We wish to call attention to the fact that the frog's eye, excised or in situ, might prove to be a better reagent than the bloodpressure". Wir haben also in unseren Mitteilungen ausdrücklich hervorgehoben, daß das Phänomen der Pupillenerweiterung auch des excidierten Auges als spezifische Reaktion für Nebennierenextrakt verwendbar ist. Ein Jahr später sagte Ehrmann (Dieses Archiv, Bd. 53, S. 97, Anmerkung): „Auf der Suche nach einem feinen physiologischen Reagens für das Adrenalin wurde ich von Herrn Dr. Oswald Loeb auf die Möglichkeit der Verwertung der damals gerade erschienenen Melzerschen Mitteilungen aufmerksam gemacht", — und beschreibt dann die Wirkung des Adrenalins auf den enukleirten Bulbus als etwas Neues. Jetzt nennt es Ehrmann seine Methode, und alle, welche sie brauchen, schreiben es ihm nach.

Tieren erschien früher oder später „eine nicht immer gleichmäßig starke, aber immer deutliche, mitunter maximale Pupillenerweiterung". Das letzte Phänomen wurde, wie gesagt, als Adrenalinwirkung angesehen und da der Ischiadicus die einzige Verbindungsbahn zwischen Schenkel und Körper war, so wurde aus dem Auftreten der Pupillenerweiterung der Schluß gezogen, daß Adrenalin durch den Nerven in den Körper hinaufgewandert war. Lichtwitz hebt noch besonders hervor, daß er die Wanderung im Nerven als einen vitalen Vorgang ansieht.

Diese Mitteilung enthält manches Auffällige. Zunächst soll hervorgehoben werden, daß die hier gemachte Annahme mit der von Meyer und Ranson gemachten Entdeckung der Aufwärtswanderung des Tetanustoxins im Nerven nicht recht verglichen werden kann. Beide Vorgänge unterscheiden sich von einander in prinzipiell wichtigen Punkten. Es soll auf diese Unterschiede etwas näher eingegangen werden.

In erster Linie kommt hier in Betracht der Unterschied im Wirkungsorte. Der Wirkungsort des Toxins ist in der zentralen Nervenzelle und wenn es den Nerven durchwandert hat, so ist sein Endziel erreicht. Der Wirkungsort des Adrenalins in den betreffenden Experimenten ist dagegen ein peripheres Organ, die Iris. Wenn daher das Adrenalin den Nerven durchwandert und eine Nervenzelle irgendwo im Zentralnervensystem glücklich erreicht hatte, so hat es sein Ziel noch lange nicht erreicht; es muß eben noch viel weiter wandern ehe es seine Wirkung entfalten kann. Auf welchem Wege gelangt nun das Adrenalin vom Centralnervensystem an die Peripherie, an die Iris? Geht es dahin durch die Zirkulation? Oder muß es wiederum durch Nerven wandern? Lichtwitz hat sich diese Fragen offenbar gar nicht vorgelegt. Wir wollen gar nicht versuchen auf die großen Schwierigkeiten hinzuweisen, welche beiderlei Möglichkeiten mit sich bringen.

Andere bedeutsame Unterschiede zwischen Tetanustoxin und Adrenalin sind: die Verschiedenheit in der Größe der wirksamen Dosen, die Verschiedenheit in den Zeitintervallen, welche verstreichen müssen, bevor sich die Wirkung entfaltet und die Verschiedenheit im räumlichen Umfange, über welchen die Wirkungen sich ausdehnen. — Die minimale tödliche Dose ist beim Tetanustoxin sehr klein. Dabei kennen wir nur die zur Einspritzung erforderliche Dose. Wie groß die Dose sein muß, welche in der Nervenzelle eine Wirkung entfalten kann, davon haben wir gar keine Vorstellung; sie ist vielleicht äußerst minimal. — Ferner wissen wir, daß bei

der Wanderung des Toxins durch die Nerven ziemlich lange Zeit verstreicht, bevor eine Wirkung zum Vorschein kommt. — Endlich bleibt die Wirkung auf die Nervenzellen allein beschränkt und auch da verbreitet sich der Effekt nur langsam schleichend von Ort zu Ort. Die Toxinwanderung durch die Nerven bietet demnach nichts besonders Überraschendes. Wir können uns wohl vorstellen, daß vom eingespritzten Toxin nach langem Durchsickern durch die Lymphbahnen der Nerven oder durch Axenzylinder ein ganz minimaler Bruchteil davon schließlich an eine centrale Zelle gelangt, welcher genügt, an Ort und Stelle eine wirksame Erregung hervorzurufen. Dafür braucht man weder besondere „vitale Vorgänge", noch präformierte „weite Bahnen" im Nerven anzunehmen.

Anders steht es mit dem Adrenalin. Wir wissen, daß, um von den Lymphsäcken aus eine unzweifelhafte Pupillenerweiterung zu erzielen, zum mindesten 0,05 Adrenalin eingespritzt werden muß [1]). Beim Baden des enukleirten Bulbus kann zwar die Adrenalinlösung recht verdünnt sein, aber die Lösungsmenge ist dann nicht gering, und die Iris muß längere Zeit darin baden, bis sie daraus die nötige Adrenalinmenge aufnehmen kann. Ferner ist bei der Einspritzung die Wirkung nicht allein auf die Iris beschränkt. Das Adrenalin breitet sich vielmehr auf alle Teile aus. Mit anderen Worten: die Pupillenerweiterung ist ein Zeichen dafür, daß der ganze Körper mit Adrenalin durchtränkt ist.

Endlich berichtet Lichtwitz, bei Einspritzungen des Adrenalins in den Unterschenkel manchmal bereits nach 10 Minuten eine Pupillenerweiterung beobachtet zu haben. Das ist also ein Wandern in einem ganz anderen Tempo, als dasjenige von Tetanustoxin, wobei mindestens 24 Stunden verstreichen müssen, bevor eine Wirkung erkennbar wird. In Lichtwitzens Versuchen müssen demnach durch den Nerven recht große Dosen von Adrenalin in kurzer Zeit aufgenommen und über den ganzen Körper verbreitet worden sein. Lichtwitz hat dann ganz recht, wenn er für einen solchen frappanten Vorgang weite Bahnen im Nerven supponiert und vitale Prozesse zu Hilfe ruft. Aber der Vorgang der Nervenwanderung des Tetanustoxins kann dafür doch nicht recht als Praecedenzfall verwertet werden.

Erklärungsbedürftig erscheint ferner eine Tatsache, welche aus der Beschreibung von Lichtwitz hervorzugehen scheint, daß nämlich in den meisten Fällen entweder die rechte oder die linke Pupille

1) S. J. Meltzer und Clara Meltzer-Auer, Zentralblatt für Physiologie XVIII, Nr. 11, 1904; American Journal of Physiology, XI, p. 451, 1904.

allein erweitert wurde und nur in der Minderzahl der Fälle erschienen beide Pupillen erweitert. Wenn hier die Pupillenerweiterung eine Adrenalinwirkung wäre, dann müßten doch beide Pupillen davon beeinflußt werden, gleichviel ob das Adrenalin dahin durch die Zirkulation oder durch die Nerven gelangt.

Schließlich müßte noch daran erinnert werden, daß nach Schiff und Foa [1]) Reizung des Ischiadicus Pupillenerweiterung bewirkt, und zwar auch dann, wenn die Reizung nicht stark genug ist, um Schmerz zu verursachen. Man müßte demnach in solchen Versuchen, wie die von Lichtwitz, nur mit großer Vorsicht die Pupillenerweiterung als Zeichen einer Adrenalinwirkung verwerten.

Die Versuche von Lichtwitz hatten für mich insofern ein persönliches Interesse, als ich vor Jahren einige ähnliche Versuche angestellt habe. Nachdem ich gefunden hatte, daß Methylenbau im Nerven vom peripheren Ende her hinaufwandern kann [2]), stellte ich einige Versuche mit Substanzen an, welche deutliche Reaktionen haben, wie Strychnin und Curare, ob sie durch den Nerven hinaufwandern können. Die Resultate waren durchweg negativ. Später als wir die Erweiterung der Froschpupille als scharf geprägte Reaktion auf Adrenalin entdeckt hatten [3]), habe ich auch mit dieser Substanz ein paar Versuche angestellt; das Ergebnis war auch hier negativ.

Nach dem Erscheinen der Mitteilung von Lichtwitz, deren Ergebnisse für mich eine Überraschung waren, sah ich mich veranlaßt, derselben Frage nochmals näher zu treten und habe unter anderem solche Experimente angestellt, wie die von Lichtwitz.

Ohne auf Details einzugehen, will ich kurz sagen, daß ich die Angaben von Lichtwitz nicht bestätigen konnte. Ich habe den Versuch an 36 Fröschen wiederholt. In keinem dieser Experimente habe ich eine Pupillenerweiterung beobachtet, die als eine Wirkung des resorbierten Adrenalins gedeutet werden konnte. Die Tiere wurden unter Äthernarkose operiert, wobei die Pupillen etwas enger wurden. Nachdem die Frösche aus der Narkose herauswaren und die Pupillen sich wieder erweitert hatten, wurde an der operierten Seite in die Muskeln des Unterschenkels 1 ccm Adrenalin eingespritzt. Während der Ein-

1) Schiff und Foa, Vergl. Braunstein, Zur Lehre von der Innervation der Pupille. Wiesbaden. 1894. S. 14.

2) S. J. Meltzer, Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine, vol. I, p. 22, 1904.

3) l. c.

spritzung trat oft eine Erweiterung beider Pupillen ein, die aber sofort zurückging. Später sah man oft unbedeutende, kurz dauernde Erweiterungen und Verengerungen der Pupillen eintreten, die fast stets mit Bewegungsversuchen des Tieres zusammenhingen. Ab und zu konnte man auch die eine Pupille ausgesprochen und anhaltend weiter finden, als die andere; aber dann stellte es sich heraus, daß letztere einer stärkeren Belichtung ausgesetzt war. Niemals jedoch sah ich in diesen Experimenten eine kreisrunde, starre, auf Licht nicht reagierende, weite Pupille, wie man sie als Adrenalinwirkung beobachtet.

Worauf der Unterschied in beiderlei Befunden beruht, vermag ich nicht zu sagen. Ich muß erwähnen, daß meine Versuche an Rana pipiens und clamitans angestellt wurden; wir haben hier keine esculenta und temporaria. Es wäre daher möglich, daß der Unterschied in den Resultaten auf der Verschiedenheit in den Froscharten beruht, mit denen jeder von uns experimentiert hatte. Sehr wahrscheinlich ist diese Vermutung freilich nicht.

XXXVIII.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Kiel.
Direktor: Professor Quincke.

Versuche über Glykokollabbau bei Leberschädigungen.

Von

Dr. H. Jastrowitz, Assistenten der Klinik.

Nur bei den schwersten anatomischen Schädigungen des Leberparenchyms gibt sich die hierdurch bedingte funktionelle Insufficienz dieses Organes neben etwaigen Sekretionsanomalien durch eine Störung der Harnstoffsynthese kund. Es treten Aminosäuren (Leucin, Tyrosin) im Urin auf und die Harnstoffmenge sinkt stark herab. Auf diese Tatsache hat zuerst Frerichs (1) bei der akuten gelben Leberatrophie und später Schultzen und Rieß (2) sowie A. Fränkel (3) bei der ihr anatomisch nahestehenden akuten Phosphorvergiftung aufmerksam gemacht. Diese innigen Beziehungen zwischen der Harnstoffbildung und dem Vorkommen der als Abbauprodukte der Eiweißkörper bekannten Aminosäuren, wie sie sich aus diesen ersten pathologischen Befunden ergaben, wurden durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen weiter geklärt, von denen nur wenige hier erwähnt seien. Der direkte Nachweis, daß Aminosäuren im Organismus in Harnstoff übergingen, wurde schon von Schultzen und Nencki (4), und mit verbesserter Methode von Salkowski (5) und anderen erbracht. Salaskin (6) wies direkt bei Durchblutungsversuchen am überlebenden Organ nach, daß sich in der Leber die Harnstoffbildung aus Aminosäuren vollzieht. Den indirekten Nachweis, daß im wesentlichen an die Erhaltung dieses Organs die Fähigkeit Harnstoff zu bilden geknüpft ist, haben Nencki und Pawlow (7) im Tierversuch nach Unterbindung der zuführenden Lebergefäße bezw. nach Exstirpation der Drüse führen können.

Verhältnismäßig spärlich sind gegenüber diesen experimentellen Untersuchungen die Befunde einer verminderten Harnstoffausscheidung,

oder des Auftretens intermediärer Stoffwechselprodukte im Urine bei Lebererkrankungen, die nicht mit so völliger Zerstörung der Drüse, wie die oben erwähnten, einhergehen. Zuerst hat Hallervorden (8) dann Mörner und Sjoeqvist (9), sowie von Noorden (10) gezeigt, daß bei Lebercirrhose die Durchschnittsmenge des ausgeschiedenen Harnstoffs eine geringere und dementsprechend der Ammoniakgehalt ein höherer ist. Indessen hatten Versuche, die Weintraud (11) in dieser Richtung mit citrotronensaurem Ammoniak an Lebercirrhotikern, deren Ammoniakausscheidung abnorm hoch war, anstellte, selbst unmittelbar vor dem Tode, ein negatives Ergebnis.

Infolge der Schwierigkeit ihres Nachweises wurde bis in die letzten Jahre dem Vorkommen von Aminosäuren im Harn Leberkranker weniger Aufmerksamkeit geschenkt, geschweige denn diese Körper zu ähnlichen Funktionsprüfungen herangezogen, wie sie Weintraud angestellt hatte. — Erst mit Hilfe einer verbesserten Methodik konnte Embden (12) nachweisen, daß geringe Mengen Glykokoll regelmäßig im Harn des Gesunden ausgeschieden werden, Abderhalden und Bergell (13) sowie Wohlgemut (14) wiesen bei Phosphorvergiftung verschiedene Monoaminosäuren im Harne nach.

So sind in jüngster Zeit wiederum derartige Versuche über den Abbau von Aminosäuren bei Lebererkrankungen von Gläßner (15) an der Hand einer von ihm selbst angegebenen Methode mitgeteilt worden. Die folgenden Zeilen liefern einige Beiträge zu dieser Frage. Die Untersuchungen sind im wesentlichen nach dem Verfahren von Gläßner angestellt.

Bevor ich auf die Versuche selbst eingehe, möge hier einiges über die Methodik bemerkt werden. Die älteren Verfahren zum Nachweise des Aminostickstoffs im Harne waren ebenso schwierig wie unsicher; selbst mit Hilfe der neueren Methoden ist eine absolut exakte quantitative Bestimmung bis heute nicht möglich. Die beste unter ihnen, die Überführung in die Naphthalinsulfosäuren nach Fischer und Bergell (16) gestattet zwar eine genaue Identifizierung, liefert aber nur 60—80 Proz., mitunter wie Hirschstein (17) angibt, sogar nur 20 Proz. Ausbeute. Der direkten Darstellung ihrer Verbindungen stehen Methoden gegenüber, die sich auf eine möglichste Isolierung derselben und Bestimmung des N-Gehaltes beschränken. Sie beruhen im Prinzip auf der Nichtfällbarkeit der Monoaminosäuren durch Phosphorwolframsäure. Die Grundlage dieser Methoden verdanken wir Schöndorff (18); sie ist dann von Pfaundler (19) für die Bestimmung des Amino-N im Harne aus-

gearbeitet worden, eine Modifikation seines Verfahrens haben dann Krüger und Schmidt (25) angegeben. Hierbei werden durch Fällung des Harns durch Phosphorwolframsäure und Spaltung des Niederschlags sowohl wie des Filtrats mit starken Mineralsäuren 4 Fraktionen gebildet: Die 1. enthält im wesentlichen das Eiweiß, das Ammoniak, den größten Teil der Harnsäure und Purinbasen, die 2. umfaßt die Diaminosäuren und den Harnsäurerest. Ins Filtrat vom Phosphorwolframsäureniederschlag gehen der Harnstoff und die Aminosäuren, deren Stickstoff, im Gegensatze zu denen des Harnstoffs durch starke Mineralsäuren (Phosphor- und Schwefelsäure) nur schwer abspaltbar ist. Ein wesentlicher Fehler, der diesen Methoden für die Aminosäurestickstoffbestimmung anhaftet, ist, wie schon Ignatowski (21) hervorhebt, der, daß die normaler Weise in stark schwankenden Mengen (ca. 0,1 bis 1 g pro die) ausgeschiedene Hippursäure in das Phosphorwolframsäurefiltrat übergeht und ihr Stickstoff, da er schwer abspaltbar ist, gleichfalls als Aminosäuren-Stickstoff bestimmt wird. Im Gegensatz hierzu wird bei dem Gläßnerschen Verfahren nach der Phosphorwolframsäurefällung der zu Trockne eingeengte Urin mit einem Gemisch von Amyl- und Äthylalkohol extrahiert, das sich nach Lippich (22) als Lösungsmittel für Harnstoff gut eignet, ohne wie Äther-Alkohol zugleich einen Teil der Aminosäuren in Lösung zu bringen. Bei der Ausführung werden 20 ccm Urin mit der nötigen Menge einer 10prozentigen Phosphorwolframsalzsäure bei Vermeidung eines zu großen Überschusses derselben ausgefällt, das Filtrat bei 40—45° verdampft, getrocknet und mit dem heißen Alkoholgemisch im Wasserbade 6 Stunden extrahiert. Hierbei gehen der Harnstoff und das sich etwa durch teilweise Zersetzung desselben bildende Ammoniak quantitativ in das Extraktionsmittel über. Das Ungelöste wird abfiltriert und gründlich mit dem heißen Alkoholgemisch ausgewaschen, denn es kommt sehr häufig vor, daß die Extraktion im Wasserbade keine vollständige war und noch Harnstoff im Niederschlage zurückbleibt, sodaß man, wie ich erfahren konnte, leicht zu hohe N-Werte erhält. Im Rückstand wird der N nach Kjeldahl bestimmt.

Der Methode stehen eine Reihe Bedenken gegenüber, die auch bereits von anderer Seite geltend gemacht worden sind (23). Es werden nämlich Monoaminosäuren z. T. durch Phosphorwolframsäure gefällt, wenn die Konzentration der Lösung mehr als 0,5 Proz. beträgt (24), was indessen für den Harn kaum je der Fall sein dürfte. Ebensowenig können etwa in das Filtrat hineingegangene Diaminosauren oder andere in verschwindender Menge vorhandene stickstoffhaltige

Bestandteile das Resultat wesentlich beeinflussen. Überdies vermeidet dies Verfahren den schon erwähnten Fehler der ursprünglichen Pfaundlerschen Methode: Bestimmung des Hippursäure-N als Aminosäure-N. Wie ich mich überzeugen konnte, ist die Hippursäure in dem heißen Alkoholgemisch ziemlich leicht löslich, um allerdings bei höherer Konzentration alsbald in der Kälte wieder auszufallen.

Hierzu kommt eine Reihe technischer Schwierigkeiten wie das Zusammenbacken des Trockenrückstandes und Festhaften an den Wandungen des zur Trocknung verwandten Gefäßes etc., die die Methode nicht zu einer bequemen und einfachen gestalten, die sich aber bei einiger Übung und sachgemäßem Vorgehen überwinden lassen. Eine Nachprüfung der Methode ergab ein befriedigendes Resultat. Zu diesem Zweck wurde in einer Glykokollösung von bekanntem Titer der N nach Kjedahl bestimmt, andererseits die Aminosäurenbestimmung nach der Gläßnerschen Methode ausgeführt, nachdem nachträglich zu der betreffenden Portion aliquote Mengen Harnsäure und Harnstoff hinzugefügt waren. Die Analysen ergaben eine Differenz von — 0,1 resp. + 0,15 Proz. gegenüber dem berechneten Glykokollgehalt. Indessen ist seine Methode, wie Gläßner selbst zugibt, bei dem geringen Amino-N-Gehalt des normalen Harnes (nach Pfaundler im Durchschnitt 4,8 Proz., nach Krüger und Schmidt 2,5 — 6 Proz. des Gesamt-N) für genaue Bestimmungen nicht anwendbar. Es kam Gläßner ja, wie auch mir in den folgenden Untersuchungen nur darauf an, nach Einverleibung größerer Mengen von Aminosäuren etwa auftretende gröbere Unterschiede in der Größe der Amino-N-Fraktion nachzuweisen.

Es hat nämlich Gläßner an der Hand seiner Methode eine Anzahl normaler und pathologischer Fälle in dieser Richtung untersucht; er konnte jedoch nach Eingabe größerer Mengen verschiedener Monoaminosäuren nur bei einzelnen schweren Erkrankungen der Leber (wie Lues, Cirrhose, Fettleber), eine gesteigerte Amino-N-Ausscheidung hervorrufen, während er bei anderen Kranken, insbesondere bei sonstigen Lebererkrankungen z. B. Carcinom, sowie bei Gesunden stets ein negatives Resultat zu verzeichnen hatte.

Ich habe zu meinen Versuchen ausschließlich Glykokoll benutzt, für das ein wichtiger theoretischer Grund spricht, nämlich der, daß wie Abderhalden und Bergell (25) sowie Stolte (26) nachweisen konnten, das Glykokoll völlig in der Leber abgebaut wird, was für die höheren Homologen des Glykokolls und die aromatischen

Aminosäuren nicht in dem gleichen Maße zuzutreffen scheint. Eine etwaige Ausscheidung etwa aus anderen Komplexen abgespaltenen Glykokolls z. B. aus Harnsäure, kommt jedenfalls wegen der geringen Mengen, in der dies geschieht, für den Versuch nicht in Betracht.

Während der Versuchstage erhielten die betreffenden Personen stets die gleiche Beköstigung, in der Regel die Schmidt-Straßburgersche Probekost oder eine Teilration derselben.

Es wurde zunächst an einem Normalen festgestellt, daß nach Eingabe von 20 g Glykokoll eine Erhöhung des Amino-N-Gehaltes des Urines nicht eintrat, wohl aber war eine entsprechende Harnstoffvermehrung erkenntlich, wie dies ja nach früheren Versuchen nicht anders zu erwarten war.

In dem ersten pathologischen Falle handelt es sich um eine 50 jährige Frau, die vor 17 Jahren an Geschwüren an den Unterschenkeln gelitten hatte. Noch jetzt waren an der Stelle der alten Geschwüre ausgedehnte, weiße, pigementlose, strahlige Narben. Beiderseits starke Periostitis der Tibien, die stark vergrößerte Leber deutlich fühlbar, mit zahlreichen Unebenheiten (Hepar lobatum); die linke Seite des Abdomens wird von der ebenfalls stark vergrößerten Milz eingenommen. Kein Ascites; es bestand jedoch ferner linksseitige Opticusatrophie. Trotzdem nähere anamnestische Angaben nicht vorlagen, konnte auf Grund des klinischen Befundes die Diagnose Lues hepatis gestellt werden. Der Versuch fiel positiv aus, der ausgeschiedene Amino-N stieg am ersten Tage nach der Glykokollgabe (20 g) auf das Doppelte, am zweiten auf das Fünffache der Vorperiode.

Ein fernerer Fall betraf eine 38 jährige Patientin, die im Anschluß an wiederholte Anfälle von Polyarthritis rheumatica an einer schweren Mitralstenose- und Insufficienz litt, die zu einer außerordentlichen Vergrößerung der Leber und der Milz, sowie zu einem Ascites geführt hatte, der z. Zt. des Versuches bereits zum 14. Male in hiesiger Klinik punktiert wurde. Hier zeigte sich im Gegensatz zu Gläßner, der bei Stauungsleber stets negative Resultats erhalten hatte, eine Steigerung des Amino-N auf das Dreifache, allerdings bestand hier auch schon vor der Glykokollgabe (15 g) ein ziemlich hoher Amino-N-Gehalt, nämlich 4,8 Proz. Ich bin geneigt, diesen Befund durch die Annahme zu erklären, daß bei der schon lange bestehenden Leberstauung es zu einer von den Venae centrales ausgehenden Bindegewebswucherung gekommen ist, die bereits zu einer Rarefikation des funktionierenden Parenchyms geführt hat, sodaß wir es hier mit einem Falle von Stauungscirrhose zu tun

hätten. Dies ist nun um so wahrscheinlicher, als bei dieser Patientin die nur wenig entwickelten allgemeinen Stauungserscheinungen gegenüber den hochgradigen Störungen im Pfortaderkreislauf in auffälliger Weise zurücktraten. Bei einer der nächstfolgenden Punktionen, zu der Patientin die Klinik wiederum aufgesucht hatte, hatte ich Gelegenheit einen Kontrollversuch anzustellen und den Urin nach dem Verfahren von Fischer und Bergel auf Grund der Anweisungen von Ignatowski (21) zu verarbeiten. Es gelang mir aus 500 ccm Urin 0,2473 Gramm reines Naphthalinsulfoglycin zu gewinnen, das als solches durch den Schmelzpunkt und als Barytsalz identifiziert wurde.

In dem folgenden Falle lag eine Lebercirrhose bie einem 46 jährigen Manne vor. Ein seit 1904 bestehender hochgradiger Ascites machte häufigwiederholte Punktionen notwendig, wobei stets reichliche Flüssigkeitsmengen, bis zu 25 Litern entleert wurden; außerdem bestand ein erheblicher harter Leber- und Milztumor, zeitweise etwas Ikterus. Eine wesentliche Herzschwäche war nicht vorhanden, nur zeitweise wurden leichte, vorübergehende myokarditische Störungen beobachtet. Zudem war der Kranke ziemlich starker Potator, sodaß die Diagnose Lebercirrhose eindeutig erscheint. In diesem Falle war der Ausschlag kein deutlicher, erst am zweiten Versuchstage kam nach Eingabe von 15 g Glykokoll eine etwas erhöhte Amino-N-Ausscheidung zustande, die aber kaum die Grenzen des normalen Amino-N überschreiten dürfte. Es würde dieses Verhalten mit den von Weintraud (11) gemachten Erfahrungen bei Lebercirrhotikern nach Eingabe von Ammoniaksalzen übereinstimmen.

Ich habe dann noch einen diagnostisch nicht völlig geklärten Fall zur Untersuchung herangezogen. Es war dies eine 56 jährige Frau mit einen wahrscheinlich von den Genitalorganen ausgehenden malignen Tumor, der zu ausgedehnten knolligen Resistenzen im Douglasschen Raume und im Netz geführt hatte. Es bestand ein Ascites mäßigen Grades und fühlbare Lebermetastasen. Hier zeigte sich nach Eingabe von 20 g Glykokoll ebenfalls eine Steigerung des Amino-N im Harne bis auf das Fünffache, was sowohl auf ein Darniederliegen der Leberfunktion allein, wie auf eine Herabsetzung der gesamten oxydativen und synthetischen Vorgänge bei der schon sehr geschwächten Frau, die ständig an Gewicht verlor, bezogen werden kann.

Da mir geeignete Fälle für weitere Funktionsprüfungen nicht zu Gebote standen, versuchte ich experimentell bei einem Hunde durch eine mittelschwere Phosphorvergiftung eine funktionelle Leber-

insufficienz herbeizuführen. Ein 13,2 k schwerer Hund erhielt jeden vierten Tag in steigender Dosis Phosphor in Olivenöl mittelst Magenschlauch, zuletzt 0,05 g, eine Dosis, wie sie nach Kobert (27) selbst bei Menschen unter Umständen genügt, um eine tödliche Vergiftung herbeizuführen. Die ersten beiden Vergiftungen gingen ohne wesentliche Erscheinungen vorüber, das Tier erbrach zwar am Tage der Vergiftung selbst und saß an den folgenden ruhig da, fraß aber gewöhnlich am dritten Tage schon. Erst nach der dritten größeren Dosis hatte das Tier fast alle Freßlust verloren und es konnte am zweiten Tage nach der Vergiftung bereits Gallenfarbstoff im Urin nachgewiesen werden. Der folgende Tag wurde für den Versuch gewählt und das Tier am übernächsten Abend durch Verbluten getötet. Die sofort vorgenommene Sektion zeigte keinerlei Ikterus der Schleimhäute oder serösen Häute, noch Blutungen in den letzteren. Dagegen zeigte die Leber durchweg starke Verfettung und einzelne über der Schnittfläche erhabene leicht rötlich gefärbte nekrotische Partien. Die mikroskopische Untersuchung zeigte gleichfalls sehr ausgedehnte Verfettung der Leberzellen, teilweise hatten auch die Kerne ihre Färbbarkeit eingebüßt, oder waren im Zerfall begriffen. Die Zellen selbst erschienen in gehärtetem Präparat großen Teils als Vacuolen, das Protoplasma war völlig geschwunden. Auch hier zeigte sich eine Steigerung der Aminosäureausscheidung nach Eingabe von 10 g Glykokoll auf das Fünffache der am vorhergehenden Tage ausgeschiedenen Menge. Bei einer Kontrolluntersuchung konnten aus 200 ccm Urin 0,720 g reines Naphtalinsulfoglycin dargestellt werden; von der Identität des Produktes überzeugte ich mich wie oben, durch Bestimmung des Schmelzpunktes sowie Darstellung des Barytsalzes und Äthylesters des Naphthalinsulfoglycins. Der Nachweis von Tyrosin in dem Urin gelang nicht.

Ein zweiter Hund wurde einer andersartigen Schädigung der Leber ausgesetzt, und zwar einer Vergiftung durch Arsenwasserstoff. Es kam hierbei darauf an, beim Versuchstier eine deutliche Leberschädigung und unzweifelhafte Intoxikationserscheinungen zu erzeugen, es aber doch solange am Leben zu erhalten, wie es die Dauer das Experimentes verlangte. Der Versuch wurde in der gleichen Weise angestellt, wie dies von Stadelmann (28) angegeben ist. Daß in einer möglichst gut gedichteten Kiste befindliche Tier wird hierbei eine Zeitlang einem Gemisch von H und AsH_3 ausgesetzt. Zu jedem Versuch werden 0,5—1 g As_2O_3 verwandt. Da, wie schon Stadelmann (28) bemerkt, die auf diese Weise entwickelte Menge Arsenwasserstoff eine sehr ungleiche ist, so gingen die Tiere selbst

bei kurzer Inhalationszeit (10—20 Minuten) innerhalb weniger Stunden oder der ersten beiden Tagen zugrunde. Ich habe daher das Versuchstier, ein 8,7 kg schweren Hund, an vier anfeinander folgenden Tagen 5—7 Minuten lang Arsenwasserstoff inhalieren lassen. Erst am zweiten Tage nach der letzten Vergiftung trat deutliche Hämoglobinurie auf, sodaß an diesem Tage die erste Aminosäuren -N- Bestimmung vorgenommen wurde. Am folgenden Tage erhielt der Hund 5 g Glykokoll, und nach weiteren 48 Stunden wurde er durch Verbluten getötet. Die Hämoglobinurie hatte bis zum letzten Versuchstage an Intensität nicht nachgelassen; Gallenfarbstoff war in geringer Menge im Urin nachweisbar, ebenso ziemlich zahlreiche Erythrocyten, amorphe Körner und Schollen, jedoch keine Zylinder. Auch hier hatte der Versuch ein positives Ergebnis: Die ausgeschiedene Amino -N- Menge betrug das Achtfache und noch am letzten Tage das Dreifache derjenigen des ersten Beobachtungstages.

Die Sektion des Tieres ergab spärliche Blutungen der Pleura und des Pericards. Kein deutlicher Gewebsikterus; die Harnkanälchen waren großenteils mit Blutfarbstoff vollgestopft auch einzelne Blutungen waren in sie hinein erfolgt (29). Dagegen bestand nur eine geringe parenchymatöse Degeneration der Nierenepithelien. Die Leber zeigte frisch eine gleichmäßig verwaschene Färbung, mikroskopisch geringe Verfettung, zahlreiche nekrotische, unscharf umgrenzte Herde, deren Zellprotoplasma zum Teil geschwunden war, während die Kerne sich ebenfalls bereits im Zerfall befanden.

Wenn ich meine Resultate zusammenfasse, geht daraus hervor, daß eine Funktionsschädigung der Leber durch einen partiellen Ausfall der Harnstoffsynthese nachweisbar ist in vielen Fällen schwerer Lebererkrankung. Diese Erscheinung ist jedoch nicht für bestimmte anatomische oder klinische Befunde ohne weiteres charakteristisch, da ja die Leber keineswegs immer in ihrer größten Ausdehnung von der Erkrankung befallen wird, und andererseits wie wir ja wissen, auch nicht die alleinige Stelle der Harnstoffbildung im Körper darstellt (7). Auf diese Weise lassen sich nicht übereinstimmende Befunde vielleicht erklären. Es wird auch sicher, wie dies erst größere Untersuchungsreihen zeigen können, ähnlich wie für die Zuckerarten, auch für Aminosäuren eine vielleicht individuell stark schwankende, für jeden einzelnen Körper wiederum verschiedene Toleranzgrenze existieren. Derartige Beobachtungen sind auch bereits von Stolte (26 beschrieben worden. Vermutlich ist diese Toleranzgrenze für die höhermolekularen sowie für die aromatischen niedriger, als für die Anfangsglieder der Reihe. Daher erscheint für solche Funktions-

prüfungen das Glykokoll von dem wir ja wissen, daß es normaler Weise bis auf Spuren oder sogar völlig abgebaut wird, am geeignesten. Es läßt sich so nach Eingabe größerer Mengen von Glykokoll eine ungenügende Harnstoffbildung experimentell noch dort nachweisen, wo sonst trotz bestehender, klinisch und anatomisch nachweisbarer, gröberer Leberveränderungen sich keine Stoffwechsel-Anomalien ergeben haben, die auf eine Leberinsuffizienz hindeuten.

Tabellarische Übersicht.

Diagnose	Versuchstag	Urinmenge	spez. Gewicht	Ges.-N.	Amino-N			Bemerkungen
					g	% des Ges.-N	Differ. gegen d. 1. Tag	
Normal	1	1365	1,013	8,410	0,2445	2,9		Harnstoff-N 7,811
	2	1500	1,012	14,4	0,1898	1,3	—0,0547	„ 13,173 20 g Glykokoll
	3	1100	1,019	12,67	0,1469	1,2	—0,0976	Harnstoff-N 11,264
Lues hepatis	1	2300	1,011	22,142	0,1908	0,9		
	2	2100	1,012	21,583	0,4560	2,1	+0,2552	20 g Glykokoll
	3	1600	1,012	16,00	0,921	5,1	+0,7202	
Stauungsleber	1	325	1,031	5,045	0,2494	4,8		
	2	500	1,031	6,837	0,8178	12,0	+0.5584	15 g Glykokoll
	3	verlor.	verl.	verlor.	verlor.	verl.	verloren	
Cirrhosishepatis	1	1000	1,020	10,80	0,110	1,0		
	2	1800	1,012	20,796	0,1264	0,6	+0,0164	15 g Glykokoll
	3	1000	1,018	8,60	0,56	6,5	+0,45	
Maligner Abdominaltumor	1	1000	1,012	7,908	0,24	3,0		
	2	1100	1,012	10,982	0,835	7.4	+0,595	20 g Glykokoll
	3	1000	1,011	9,940	1,249	12,5	+1,009	
Phosphorvergiftung (Hund)	1	105	1,045	3,5233	0,1262	3.6		
	2	260	1,040	2,3596	0,623	25,0	+0,4968	10 g Glykokoll
	3	60	1,065	1,7304	0,1584	9,2	+0,0322	
Arsenwasserstoffvergiftung	1	280	1,032	5,3552	0,1645	3,1		
	2	330	1,041	9,0625	1,3585	15,0	+1,189	5 g Glykokoll
	3	180	1,124	3,6119	0,5130	17,2	+0,3485	

Literatur.

1. Frerichs: Leberkrankheiten I, S. 203. 1858.
2. Schultzen und Rieß: Charitéannalen XV, S. 1. 1869.
3. A. Fränkel: Berl. klin. Woch. 1878, Nr. 19.
4. Schultzen und Nencki: Berichte der Deutsch. chemisch. Ges. 1869, S. 566.

5. E. Salkowski: Zeitschr. für phys. Chemie, S. 54. — Knieriem: Zeitschr. f. Biologie, S. 263.
6. Salaskin: Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 25, S. 128.
7. Nencki und Pawlow: Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 32, S. 161.
8. Hallervorden: ib. 12, S. 274.
9. Mörner und Sjoeqvist: Skandin. Arch. f. Phys. Bd. 2. S. 438.
10. von Norden: Pathol. des Stoffwechsels. I. Aufl., S. 287.
11. Weintraud: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 31, S. 30.
12. Embden: Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 30, S. 75.
13. Abderhalden und Bergell: ib. Bd. 39, S. 464.
14. Wohlgemuth: ib. Bd. 44, S. 74.
15. Fischer und Bergell: Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 35, S. 3779.
16. Gläßner: Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 4, S. 337.
17. Hirschstein: ib. Bd. 4, S. 118.
18. Schöndorff: Pflügers Arch. Bd. 62.
19. Pfaundler: Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 30, S. 75.
20. Krüger und Schmidt: ib. Bd. 31, S. 586.
21. Ignatowski: ib. Bd. 42, S. 45.
22. Lippich: ib. Bd. 42, S. 160.
23. Brugsch und Schittenhelm: Klin. Untersuchungsmeth. S. 407 und 564, 1908.
24. Satta: Hofmeisters Beiträge. Bd. 6, S. 358. — Soerensen: Meddelelser fraa Carlsberg laboratoried. Bd. 6. 1905. zit. nach Hammarsten phys. Chemie, S. 83.
25. Abderhalden und Bergell: Zeitschr. f. phys. Chemie, S. 39.
26. Stolte: Hofmeisters Beiträge, Bd. 5, Heft 1 und 2, S. 5.
27. Kobert: Toxikologie. Bd. II, S. 287, 1906.
28. Stadelmann: Arch. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 16. 221.

Druck von J. B. Hirschfeld, Leipzig.

THE LIBRARY
UNIVERSITY OF CALIFORNIA
San Francisco
THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE STAMPED BELOW

7 DAY LOAN

7 DAY
RETURN
JUN 12 1974
JUN 12 1974

15m-6,'73(R1768s4)4315-A33-9

27988